



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**PLASMA HUMANO: COMPONENTES E DERIVADOS
(CONSERVAÇÃO E UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA EM
AMBIENTE HOSPITALAR)**

Trabalho submetido por
Catarina Gonçalves Fragata
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Mestre Eduardo Serrano

setembro de 2014

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, por todo o apoio incondicional, confiança, conselhos, coragem, compreensão, paciência e amor. Por terem feito de mim a pessoa que sou hoje e contribuem para a minha formação pessoal e profissional.

Agradeço ao meu orientador, Mestre Eduardo Serrano, por aceitar orientar este trabalho, pela disponibilidade, apoio, partilha de conhecimento e dedicação na condução desta tese. Também, por toda a força, coragem e motivação que me transmitiu durante o trabalho para eu nunca desistir. Por me dar a conhecer um tema tão pouco falado durante o curso e por me ter despertado o gosto por esta área científica.

Ao Ricardo, que sempre acreditou que eu era capaz, que me fez pensar sempre positivo e que esteve sempre ao meu lado.

Ao Doddi e ao Jacob, que nunca me abandonaram e sempre transmitiram boa energia e segurança.

Aos meus avós que já partiram e que me ajudam todos os dias no meu percurso, na minha vida e nas minhas conquistas.

À Doutora Ana Paula Mendes, do Centro de Informação do Medicamento (CIM), da Ordem dos Farmacêuticos, que esteve sempre disponível para me ajudar na clarificação de alguns aspectos inerentes a esta tese.

À Doutora Carla Ascenso, professora associada no ISCSEM, por todos os conhecimentos transmitidos e pela amabilidade com que me recebeu.

E, por fim, a todos os professores que me acompanharam durante estes dezassete anos escolares e que me transmitiram conhecimentos essenciais para a vida.

Resumo

O sangue e os seus derivados são produtos essenciais no tratamento de diversas doenças.

Os hemocomponentes são obtidos do sangue total, por centrifugação ou por aférese. Os hemoderivados são produtos farmacêuticos obtidos do plasma humano, sujeitos a vários processos industriais e normas rigorosas.

O primeiro hemoderivado a ser produzido industrialmente foi a albumina. Mais tarde, as imunoglobulinas assumiram um papel predominante no meio de todos os hemoderivados, assim como todos os factores de coagulação sanguínea.

A obtenção das proteínas plasmáticas pode ser feita através do fraccionamento do plasma, pelo método da precipitação com etanol (Método de Cohn) ou através de métodos cromatográficos.

Sabemos que os hemoderivados são produzidos a partir do sangue humano, o que é propício à transmissão de doenças infecciosas, caso não se sigam procedimentos rigorosos. Como tal, é fundamental utilizar métodos de inactivação viral, tais como, a precipitação com etanol, o aquecimento em solução aquosa, o aquecimento de produtos liofilizados, o tratamento solvente/detergente, a filtração viral ou pH baixo.

Também, a produção de factores de coagulação a partir da tecnologia recombinante veio solucionar este grande problema, sendo um desafio para a indústria farmacêutica.

A indústria de hemoderivados deve ter um sistema organizado e que permita obter produtos de qualidade. Também, deve ser capaz de fornecer grandes volumes de sangue e de plasma para que se cumpram todas as suas finalidades. Toda a triagem sorológica e a adesão às Boas Práticas de Fabrico são fundamentais para obter produtos sanguíneos mais seguros.

Palavras-chave: sangue total, plasma humano, componentes e derivados.

Abstract

Blood and its derivatives are essential products in the treatment of various diseases.

The hemocomponents are obtained from whole blood by centrifugation or by apheresis.

The blood derivatives are pharmaceutical products derived from human plasma, subject to various industrial processes and rigorous norms.

The first hemoderivate to be produced industrially was the albumin. Later, the immunoglobulins took on a predominant role in the midst of all blood products, as well as in all factors of blood coagulation.

One can obtain plasma proteins through the fractionation of plasma, by the process of precipitation with ethanol (Method of Cohn) or by chromatographic methods.

We know that the blood products are produced from the human blood, which may cause the transmission of infectious diseases if we do not follow strict procedures. As such, it is essential to use methods of viral inactivation such as the ethanol precipitation, the heating in aqueous solution, the heating of lyophilized products, the solvent/detergent treatment, the viral filtration or low pH.

The production of coagulation factors by means of the recombinant technology has also been able to solve this major problem, and it represents a huge challenge for the pharmaceutical industry.

The industry of blood products must have an organized system that allows for quality products. Also, it should be able to provide large volumes of plasma to meet all its goals. All serological screening and Good Manufacturing Practices are essential for obtaining safer blood products.

Keywords: human blood, human plasma, components and derivatives.

Índice Geral

Agradecimentos	2
Resumo	3
Abstract.....	4
Índice Geral	5
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	8
Lista de Abreviaturas.....	9
1.ENQUADRAMENTO LEGAL	10
1.1. Especificidades da legislação em vigor	11
2.INTRODUÇÃO.....	17
2.1.O sangue	17
2.2.O plasma.....	19
2.3.Hemostase.....	20
2.4.Cascata de coagulação sanguínea	21
2.4.1.Via intrínseca.....	21
2.4.2.Via extrínseca	22
2.4.3.Via comum	22
2.5. Hemocomponentes e hemoderivados	23
3.DESENVOLVIMENTO.....	25
3.1.HEMOCOMPONENTES	25
3.1.1.Sangue total	25
3.1.2.Concentrado de hemácias	25
3.1.3.Suspensão de hemácias.....	26
3.1.4.Hemácias leucodepletadas	26
3.1.5.Concentrados de plaquetas	26
3.1.6.Plasma humano.....	28
3.1.7.Plasma fresco congelado	29
3.1.8.Crioprecipitado	31
3.1.9.Cuidados a ter antes, durante e após a administração de sangue	32
3.2. HEMODERIVADOS	33
3.2.1.Albumina humana	33
3.2.2.Factores de coagulação sanguínea.....	36
3.2.2.1.Factor I da coagulação humana	36
3.2.2.2.Factor II da coagulação humana.....	37
3.2.2.3.Trombina	37
3.2.2.4.Factor III da coagulação humana	38
3.2.2.5.Factor IV da coagulação humana	38
3.2.2.6.Factor V da coagulação humana.....	38
3.2.2.7.Factor VII da coagulação humana.....	38
3.2.2.7.1.Desenvolvimento de inibidores	39
3.2.2.7.2.Eptacog alfa	41
3.2.2.8.Factor VIII da coagulação humana.....	42

3.2.2.8.1.Octocog alfa.....	45
3.2.2.8.2.Morococog alfa.....	46
3.2.2.8.3.Simococog alfa	47
3.2.2.8.4.Turocog alfa.....	47
3.2.2.9.Factor de von Willebrand humano	48
3.2.2.10.Factor IX da coagulação humana	51
3.2.2.10.1.Nonacog alfa.....	53
3.2.2.11.Factor X da coagulação humana.....	54
3.2.2.12.Factor XI da coagulação humana	55
3.2.2.13.Factor XII da coagulação humana	55
3.2.2.14.Factor XIII da coagulação humana.....	55
3.2.2.15.Cola de fibrina	57
3.2.2.16.Complexo de protrombina	58
3.2.2.17.Fibrinogénio humano.....	60
3.2.3.Proteínas anticoagulantes	61
3.2.3.1.Proteína C humana.....	61
3.2.3.2.Antitrombina III.....	63
3.2.3.3.Alfa-1-antitripsina	65
3.2.4.Imunoglobulinas	67
3.2.4.1.Imunoglobulina humana contra o antigénio D	68
3.2.4.2.Imunoglobulina humana contra o citomegalovírus	70
3.2.4.3.Imunoglobulina humana contra a hepatite B.....	72
3.2.4.4.Imunoglobulina humana contra o tétano	75
3.2.4.5.Imunoglobulina humana contra a raiva	77
3.2.4.6.Imunoglobulina humana contra a varicela.....	79
3.2.4.7.Imunoglobulina humana normal.....	81
3.3.Obtenção de hemoderivados a nível industrial.....	84
3.3.1.Fraccionamento do plasma	84
3.3.1.1.Métodos de precipitação	85
3.3.1.2.Métodos cromatográficos	86
3.3.1.3.Inactivação viral	87
4.CONCLUSÃO.....	92
BIBLIOGRAFIA	93
ANEXOS	

Índice de Figuras

Figura 1	Rotulagem de cada unidade de sangue ou componente sanguíneo, de acordo com o anexo VIII do Decreto-Lei n.º 267/2007 de 24 de Julho	14
Figura 2	Função hemostática normal	20
Figura 3	Representação esquemática da cascata de coagulação sanguínea e respectivos factores de coagulação, onde as letras romanas representam os factores de coagulação inactivados e a letra “a” os factores de coagulação activados. Os círculos pretos representam os co-factores não enzimáticos	23
Figura 4	Produtos obtidos do sangue total, onde as letras brancas designam os hemocomponentes e as letras pretas os hemoderivados	24
Figura 5	Sistema ABO (lado esquerdo: grupo ABO do receptor; lado direito: grupo ABO da unidade de plasma)	31

Índice de Tabelas

Tabela 1	Dosagem disponível em Portugal de plasma humano e respectiva forma farmacêutica	29
Tabela 2	Dosagem disponível em Portugal de albumina humana e respectiva forma farmacêutica	36
Tabela 3	Dosagens disponíveis em Portugal de “agentes <i>bypass</i> ” e respectiva forma farmacêutica	41
Tabela 4	Dosagens disponíveis em Portugal de eptacog alfa (activado) e respectiva forma farmacêutica	42
Tabela 5	Dosagens disponíveis em Portugal de factor VIII da coagulação humana e respectiva forma farmacêutica	44
Tabela 6	Dosagens disponíveis em Portugal de octocog alfa e respectiva forma farmacêutica	46
Tabela 7	Dosagens disponíveis em Portugal de moroctocog alfa e respectiva forma farmacêutica	47
Tabela 8	Dosagens disponíveis em Portugal de simoctocog alfa e respectiva forma farmacêutica	47
Tabela 9	Dosagens disponíveis em Portugal de turoctocog alfa e respectiva forma farmacêutica	48
Tabela 10	Dosagem disponível em Portugal de factor de von Willebrand e respectiva forma farmacêutica	50
Tabela 11	Dosagens disponíveis em Portugal de factor VIII e de factor de von Willebrand e respectiva forma farmacêutica	51
Tabela 12	Dosagens disponíveis em Portugal de factor IX da coagulação humana e respectiva forma farmacêutica	53
Tabela 13	Dosagens disponíveis em Portugal de nonacog alfa e respectiva forma farmacêutica	54
Tabela 14	Dosagens disponíveis em Portugal de cola de fibrina e respectiva forma farmacêutica	58
Tabela 15	Dosagem disponível em Portugal de complexo de protrombina e respectiva forma farmacêutica	60
Tabela 16	Dosagem disponível em Portugal de fibrinogénio humano e respectiva forma farmacêutica	61
Tabela 17	Dosagem disponível em Portugal de proteína C humana e respectiva forma farmacêutica	63
Tabela 18	Dosagem disponível em Portugal de antitrombina III e respectiva forma farmacêutica	65
Tabela 19	Dosagem disponível em Portugal de alfa-1-antitripsina e respectiva forma farmacêutica	66
Tabela 20	Dosagens disponíveis em Portugal de Imunoglobulina humana contra o antigénio D e respectiva forma farmacêutica	70
Tabela 21	Dosagem disponível em Portugal de Imunoglobulina humana contra o CMV e respectiva forma farmacêutica	72
Tabela 22	Dosagens disponíveis em Portugal de Imunoglobulina humana contra a hepatite B e respectiva forma farmacêutica	74
Tabela 23	Dosagens disponíveis em Portugal de Imunoglobulina humana contra o tétano e respectiva forma farmacêutica	77
Tabela 24	Dosagem disponível em Portugal de Imunoglobulina humana contra a varicela e respectiva forma farmacêutica	81
Tabela 25	Dosagens disponíveis em Portugal de Imunoglobulina humana normal e respectiva forma farmacêutica	84
Tabela 26	Resumo de todos os hemocomponentes e hemoderivados, e respectiva apresentação, temperatura de armazenagem, indicações clínicas e cuidados na administração	89

Lista de Abreviaturas

%	Porcentagem
°C	Grau Celsius
µg	Micrograma
ADP	Adenosina difosfato
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ASST	Autoridade para os Serviços de Sangue e Transplantação
ATP	Adenosina trifosfato
AUE	Autorização de Utilização Especial
AVC	Acidente Vascular Cerebral
Ca ²⁺	Ião cálcio
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
CMV	Citomegalovírus
CO ₂	Dióxido de Carbono
DCI	Denominação Comum Internacional
dl	Decilitro
DNA	Ácido Desoxiribonucleico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
ELISA	<i>Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay</i>
FEV1	Volume Expiratório Forçado no 1º segundo
g	Grama
GVS	Glóbulos Vermelhos Sanguíneos
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IMC	Índice de Massa Corporal
INR	Índice Internacional Normalizado
ITI	Indução de Tolerância Imunológica
kg	Quilograma
l	Litro
mg	Miligrama
ml	Mililitro
nm	Nanómetro
O ₂	Oxigénio
PFC	Plasma Fresco Congelado
pH	Potencial hidrogeniónico
PNV	Programa Nacional de Vacinação
PTT	Púrpura Trombocitopénica Trombótica
rpm	Rotações por minuto
RhD	Antígeno D, pertencente ao sistema Rh
SNC	Sistema Nervoso Central
TP	Tempo de Protrombina
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial activada
UI	Unidade Internacional
VVZ	Vírus da Varicela-Zóster

1. ENQUADRAMENTO LEGAL

O sangue e os seus derivados estão enquadrados na legislação através dos seguintes estatutos:

- **Estatuto do Medicamento, Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto de 2006**, onde especifica a legislação especial para medicamentos derivados do sangue e do plasma humano, a autorização de utilização especial (AUE), a autorização de introdução no mercado (AIM) e as normas para os medicamentos especiais, tal como, os medicamentos derivados do sangue e do plasma humano;
- **Despacho conjunto n.º 1051/2000 de 30 de Outubro de 2000, dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde**, que fundamenta o registo, a distribuição e a administração de medicamentos derivados do plasma e, também, a libertação dos lotes de produtos derivados do plasma humano;
- **Decreto-Lei n.º 267/2007 de 24 de Julho de 2007, do Ministério da Saúde**, estabelece o regime jurídico da qualidade e segurança do sangue humano e dos componentes sanguíneos, respectivas exigências técnicas, requisitos de rastreabilidade, notificação de reacções e incidentes adversos graves, normas e especificações relativas ao sistema de qualidade dos serviços de sangue;
- **Portaria n.º 348/98 de 15 de Junho de 1998, do Ministério da Saúde**, relata as boas práticas de distribuição de medicamentos de uso humano e de medicamentos veterinários, primando por um sistema de garantia de qualidade dos medicamentos, tanto na fase de registo, de fabrico, como na fase de distribuição;
- **Directiva 2003/63/CE de 25 de Junho de 2003, do Jornal Oficial das Comunidades Europeias**, revoga a Directiva 2001/83/CE de 6 de Novembro e estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano;
- **Portaria n.º 247/2000 de 8 de Maio de 2000, do Ministério da Saúde e da Cultura**, contempla a conservação dos documentos;
- **Guideline on plasma-derived medicinal products, da European Medicines Agency (EMA), de 21 de Julho de 2011**, dita todos os procedimentos possíveis para a colheita, o material de partida e o respectivo controlo das matérias-primas, o fabrico, o controlo de qualidade, a validação do processo e a inactivação viral;
- **Despacho n.º 28356/2008 de 13 de Outubro de 2008, do Ministro da Saúde**, revoga o despacho n.º 5/95, de 25 de Janeiro de 1995, onde considera a aquisição dos produtos derivados do plasma humano;

1.1. Especificidades da legislação em vigor

Segundo a alínea b), do artigo 118.º, os **medicamentos derivados do sangue ou do plasma humano** incluem-se nos medicamentos sujeitos a receita médica restrita. Estes medicamentos destinam-se a patologias cujo diagnóstico é realizado apenas em meio hospitalar com meios de diagnóstico adequados, mesmo que a administração e o acompanhamento dos pacientes possam realizar-se fora desses meios (Estatuto do Medicamento, 2006).

Os medicamentos derivados do sangue ou plasma humano e as vacinas são produtos de origem biológica e, como tal, devem dispor para cada lote de um Certificado Oficial Europeu de Libertação de Lote (COELL), segundo o Estatuto do Medicamento e de acordo com as *guidelines* europeias para Libertação de Lote (OCABR), o qual é reconhecido em qualquer país da Comunidade Europeia (CE) (INFARMED, 2014a). Também, para as **“pools” de plasma** é necessária a emissão de um Certificado Oficial Europeu de Aprovação de Lote, onde se inclui o código da *“pool”*, o produtor, a data de produção, o volume, o número de dádivas, toda a informação sobre as dádivas individuais, os testes efectuados e os resultados obtidos (INFARMED, 2014c).

Sabe-se, que a segurança dos **medicamentos biológicos**, depende do controlo exigente do material de partida, como tal, devem estar documentados todos os processos de colheita, transporte e conservação do material. O fabrico dos medicamentos derivados do plasma, que são medicamentos biológicos, baseia-se especialmente no tratamento do material de origem (“todas as substâncias a partir dos quais a substância activa é fabricada ou dos quais é extraída”) (Directiva 2003/63/CE, 2003).

Para que o fabrico destes medicamentos siga as Boas Práticas de Fabrico deve haver um ficheiro principal do plasma (FPP). O FPP é um documento individual, à parte da AIM, e que permite controlar toda a informação acerca do produto relativamente ao material de origem (Directiva 2003/63/CE, 2003).

Segundo o artigo 134.º, “as normas relativas à qualidade e segurança da colheita, análise, processamento e armazenamento de sangue ou do plasma humanos e de componentes sanguíneos são definidas por legislação especial” e com o intuito de evitar a transmissão de doenças infecciosas devem ser adoptadas as medidas presentes na *Farmacopeia Portuguesa* e na *Farmacopeia Europeia*, assim como, as recomendações dadas pelo Conselho da Europa e pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Segundo a alínea 1 e 2, do artigo 135.º, o controlo destes medicamentos deve ser específico de modo a evitar a contaminação viral. Consequentemente, o fabricante é obrigado a

comunicar à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), o método utilizado para reduzir ou eliminar os agentes patogénicos (Estatuto do Medicamento, 2006). Como tal, antes de emitir a AIM de um derivado do sangue ou do plasma, o fabricante deve certificar-se da conformidade dos lotes, particularmente a ausência de contaminação viral específica (Directiva 2001/83/CE, 2001).

Para obter um produto com qualidade e actividade biológica, todo o processo de fabrico deve ser documentado e validado. A **validação do processo** deve ser feita por cada fabricante, para cada procedimento específico e para cada local de produção. A validação é realizada através de métodos analíticos concisos e pertinentes, dando especial atenção à remoção de impurezas oriundas dos procedimentos de purificação/fraccionamento, de produtos químicos ou de substâncias naturais potencialmente perigosas (por exemplo, factores de coagulação activos e vestígios de substâncias dos grupos sanguíneos). No caso da cromatografia de afinidade, onde os ligandos são bastante nocivos, deve-se tomar especial atenção aos resíduos que dela advém (*European Medicines Agency* (EMA), 2011).

É necessário haver um **controlo de qualidade** do processo e dos produtos. O controlo de qualidade do processo requer que todos os equipamentos e etapas de produção sejam testadas, através da amostragem e respectivo armazenamento das amostras. Os parâmetros de fabrico devem ser avaliados, tais como, pH, temperatura, concentração de etanol, proteína, contagem de bactérias e endotoxinas. Este controlo é feito para o produto final de cada lote, sendo que todos os produtos devem estar em conformidade com a *Farmacopeia Europeia* (EMA, 2011).

A **selecção do dador** de sangue deve preservá-lo de todos os riscos e dar as mesmas garantias ao receptor. Em primeiro lugar, é necessário realizar um inquérito e, em segundo lugar, realizar análises clínicas para garantir a ausência de doenças infecciosas, hepáticas, renais e gastrointestinais (Casas, Salve, Amich, & Prieto, 1994). A Comunidade Europeia apoia a promoção da dádiva voluntária e não remunerada de sangue e de plasma, com o objectivo de cumprir todos os princípios éticos no comércio destes produtos (Directiva 2001/83/CE, 2001).

O **Instituto Português do Sangue, I. P. (IPS)**, “tem por missão regular, a nível nacional, a actividade da medicina transfusional e garantir a disponibilidade e acessibilidade de sangue e componentes sanguíneos de qualidade, seguros e eficazes, competindo-lhe, em especial, apoiar na definição da política nacional para o sector da

medicina transfusional e coordenar, orientar e regulamentar todas as actividades relacionadas com a transfusão de sangue” (Decreto-Lei n.º 267/2007, 2007).

Segundo a alínea 1), 2) e 3), do artigo 10.º, os **serviços de medicina transfusional** são unidades hospitalares que armazenam, distribuem e disponibilizam o sangue e os seus derivados. Estes serviços devem pedir autorização à Autoridade para os Serviços de Sangue e Transplantação (ASST) para poder realizar as suas actividades.

Os serviços de medicina transfusional devem manter actualizada a documentação relativa aos procedimentos operacionais, normas orientadoras, manuais de formação e relatórios (artigo 12.º) (Decreto-Lei n.º 267/2007, 2007).

As regras estipuladas para garantir a qualidade destes produtos devem ser seguidas tanto pelas instituições públicas como pelas privadas. As mesmas regras devem ser aplicadas a todos os produtos oriundos de países terceiros (Directiva 2001/83/CE, 2001).

A pessoa responsável pelo serviço de medicina transfusional é um médico com especialidade em Imuno-Hemoterapia, o qual deve ter experiência de dois anos nessa mesma área. Além disso, deverá receber formação adequada e periódica de modo a garantir um sistema de qualidade, a nível da documentação, conservação de registos, rastreabilidade, notificação de reacções e incidentes adversos graves, condições de armazenamento e protecção de dados e confidencialidade (Decreto-Lei n.º 267/2007, 2007).

Os hemoderivados são preparados a partir do plasma, sendo que todas as amostras são identificadas de modo a garantir a correcta rastreabilidade e, posteriormente, a segurança para o receptor (Guirguis & Wood, 2010). A rastreabilidade (artigo 14.º), nos serviços de medicina transfusional deve possuir um sistema de registo de modo a identificar cada unidade de sangue ou componente sanguíneo recebido. Todos estes serviços devem ter um protocolo de registo, que permita a posterior verificação da correcta administração da unidade disponibilizada ao doente (Decreto-Lei n.º 267/2007, 2007).

Segundo o anexo IX do Decreto-Lei n.º 267/2007 de 24 de Julho, os dados necessários para assegurar a rastreabilidade nos serviços de medicina transfusional são os seguintes: identificação do fornecedor do componente sanguíneo; identificação do componente sanguíneo disponibilizado; identificação do receptor transfundido; para unidades de sangue não transfundidas, confirmação da destruição subsequente; data da transfusão ou da destruição (ano/mês/dia); número do lote do componente, se relevante. Todos estes

dados devem ser guardados, no mínimo, durante 30 anos (Decreto-Lei n.º 267/2007, 2007).

Segundo a alínea 1), do artigo 15.º, os serviços de medicina transfusional devem notificar ao serviço de sangue do qual provem o sangue e à ASST todas as reacções adversas graves examinadas durante e após a transfusão. As notificações das reacções adversas graves devem ser feitas de acordo com o anexo X do Decreto-Lei n.º 267/2007 de 24 de Julho e as notificações de incidentes adversos graves (colheita, análise, processamento, armazenamento e distribuição) devem seguir o anexo XI do Decreto-Lei n.º 267/2007 de 24 de Julho (Decreto-Lei n.º 267/2007, 2007).

As condições de **armazenamento, transporte e distribuição** estão descritas no anexo XIII do Decreto-Lei n.º 267/2007 de 24 de Julho. Todos os processos de armazenamento e distribuição devem ser validados para garantir a qualidade dos produtos.

O sangue e os seus derivados devem ser armazenados em separado, em locais específicos. O registo do inventário e da distribuição dos produtos deve ser preservado. O transporte deve ser feito numa embalagem específica e que garanta a integridade e a temperatura do produto. O local de armazenamento deve estar claramente identificado e os produtos devem estar devidamente rotulados (Decreto-Lei n.º 267/2007, 2007).

O sistema de rotulagem (Figura 1) é um dos procedimentos mais importante durante o processo de fabrico, armazenagem, transporte e administração, como tal, deve seguir as regras apresentadas no anexo VIII do Decreto-Lei n.º 267/2007 de 24 de Julho (Decreto-Lei n.º 267/2007, 2007).

- **Designação oficial do componente;**
- **Volume, peso ou número de células do componente** (consoante o caso);
- **Identificação única, numérica ou alfanumérica, da dádiva;**
- **Nome do serviço de sangue de produção;**
- **Grupo ABO e grupo RhD**, especificando “RhD positivo” ou “RhD negativo” (não necessário para o plasma destinado exclusivamente a fraccionamento);
- **Data ou prazo de validade** (consoante o caso);
- **Temperatura de armazenamento;**

Figura 1 – Rotulagem de cada unidade de sangue ou componente sanguíneo, de acordo com o anexo VIII do Decreto-Lei n.º 267/2007 de 24 de Julho.

O controlo de toda a cadeia de distribuição é fundamental desde o fabrico até ao doente. Todas as pessoas que intervenham na distribuição por grosso devem ser titulares de uma

autorização específica. Para o efeito, é necessário que seja um farmacêutico ou uma pessoa habilitada a fornecer medicamentos ao público, o qual é responsável pelo registo de todas as transacções (Directiva 2001/83/CE, 2001).

O quadro legal para aquisição de produtos derivados do plasma humano, para instituições e serviços do Serviço Nacional de Saúde (SNS), sugere que nos júris dos concursos destinados à aquisição de factor VIII e factor IX da coagulação, estejam presentes médicos especialistas em Imuno-Hemoterapia ou Hematologia Clínica e os respectivos representantes dos doentes hemofílicos (Despacho n.º 28356/2008, 2008).

Todas as requisições clínicas, distribuição aos serviços e administração aos doentes, de medicamentos derivados do plasma humano devem ser registadas. Os registos referentes à requisição, distribuição e administração são feitos numa ficha modelo 1804, na “Via Farmácia” (Anexo 1) e na “Via Serviço” (anexo 2). Estas fichas modelo, com o respectivo número de série, são produzidas e agrupadas num livro pela Imprensa Nacional-Casa da Moeda, S. A. (Despacho n.º 1051/2000, 2000).

As boas práticas de distribuição de medicamentos de uso humano são descritas pela Portaria n.º 348/98 de 15 de Junho. Para tal, é necessário haver um farmacêutico habilitado, pela Ordem dos Farmacêuticos, com autoridade, responsabilidade e que assegure o sistema de qualidade, sendo imprescindível exercer a sua função presencialmente (Portaria n.º 348/98, 1998).

O pessoal responsável pelo armazenamento de medicamentos deve garantir que todos os produtos ou materiais são correctamente armazenados e manuseados. Todos devem receber formação adequada sobre as tarefas individuais, sendo a formação registada pela direcção técnica (Portaria n.º 348/98, 1998).

Como tal, hipoteticamente propomos um exemplo prático do papel do farmacêutico no processo de requisição, distribuição e administração dos hemoderivados (Anexo 3) (Hospital Beatriz Ângelo, 2013).

As instalações e os equipamentos devem ser adequados para a conservação e distribuição de medicamentos. Os medicamentos sujeitos a medidas de armazenamento específicas, tal como, os hemoderivados que requerem temperaturas diferentes, devem ser imediatamente identificados e armazenados de acordo com as instruções escritas e com as disposições legais (Portaria n.º 348/98, 1998).

No caso de ser necessária uma temperatura específica de armazenamento, as áreas de armazenamento devem possuir aparelhos de registo da temperatura. Consequentemente,

é importante que os dispositivos de monitorização estejam calibrados, para que a temperatura e a humidade sejam periodicamente monitorizadas, registadas e, posteriormente, analisadas (Portaria n.º 348/98, 1998).

Os medicamentos que necessitam de controlo da temperatura no armazenamento, devem seguir as mesmas regras durante o transporte. No transporte dos medicamentos é fundamental que não se perca a identificação, não haja contaminação por outros produtos ou matérias, que sejam adoptadas precauções especiais contra derrame, ruptura ou roubo e que as condições de segurança sejam asseguradas (Portaria n.º 348/98, 1998).

2. INTRODUÇÃO

2.1. O sangue

O sangue é constituído por eritrócitos/hemácias, plaquetas/trombócitos, leucócitos/glóbulos brancos e pelo plasma. As células sanguíneas são a parte sólida do sangue e o plasma é a parte líquida (Casas et al., 1994; Junqueira & Carneiro, 2008).

O sangue é um líquido vermelho e espesso que se encontra num compartimento fechado (aparelho circulatório) e em movimento unidireccional e constante. Este ocupa 7% do peso corporal, isto é, 0,07 litros por quilograma. Além disso, o sangue é o único tecido humano que pode ser transfundido (Casas et al., 1994; Junqueira & Carneiro, 2008).

O sangue total é o produto obtido directamente do dador, colhido por punção venosa e, após centrifugação, apresenta um aspecto heterogéneo, ao qual chamamos hematócrito. Na camada inferior encontramos as hemácias (50% do volume total de sangue), em seguida, estão os leucócitos, que são menos densos que os eritrócitos. Acima dos leucócitos está uma fina camada de plaquetas, que não se vê no espectro visível e, por fim, o sobrenadante, que corresponde ao plasma (Casas et al., 1994; Junqueira & Carneiro, 2008).

O sangue é assim considerado um meio de transporte. Em primeiro lugar, temos os leucócitos que estão envolvidos na defesa do organismo, pois são eles que por diapedese (passagem de leucócitos para fora do sistema circulatório), passam a parede das vénulas e dos capilares para combater todos os microrganismos e, posteriormente, as infecções causadas por estes (Junqueira & Carneiro, 2008).

Também, é o sangue que elimina todos os resíduos oriundos dos órgãos, distribui as hormonas pelo corpo, facilita a troca de informação entre os diversos órgãos, intervém na regulação da temperatura, no equilíbrio ácido-base e osmótico tecidual e ainda faz o transporte de oxigénio (O₂) e de dióxido de carbono (CO₂) (Junqueira & Carneiro, 2008).

Os eritrócitos têm como principal produto a hemoglobina (proteína transportadora de oxigénio) e, conseqüentemente, são responsáveis pelo transporte de O₂ e CO₂. No sangue, a concentração de eritrócitos deverá estar entre 4,0 – 5,4 e 4,6 – 6,0 milhões por microlitro, na mulher e no homem, respectivamente (Junqueira & Carneiro, 2008).

A diminuição do número de eritrócitos pode levar à redução dos níveis de hemoglobina e, por sua vez, uma redução do oxigénio no sangue. Contudo, o número de eritrócitos

pode estar nos parâmetros normais, mas, a hemoglobina a eles acoplada, ser reduzida. Ambas as situações são características das anemias. Quando a molécula de hemoglobina sofre alteração na cadeia de DNA, isto é, nas cadeias beta da hemoglobina, na posição 6, o nucleótido de ácido glutâmico (GAA) está trocado pelo de valina (GUA), estamos perante um doente com anemia falciforme, hemoglobina S (Hb S). O eritrócito da HbS, além da forma de foice, apresenta características muito frágeis, pouco flexíveis e vida curta. Estas características fazem com que haja défice em oxigénio (hipoxia celular) e problemas de coagulação sanguínea (Junqueira & Carneiro, 2008). Além disso, apresenta complicações cardiovasculares, nomeadamente elevado risco de acidente vascular cerebral (AVC), hipertensão pulmonar, úlceras na perna, insuficiência cardíaca e morte súbita. Recentemente provou-se que a transfusão sanguínea pode ser um dos tratamentos a implementar em doentes com anemia falciforme, melhorando significativamente o transporte de oxigénio (Detterich et al., 2014).

Os leucócitos, produzidos na medula óssea, encontram-se em suspensão no sangue e protegem o organismo das infecções, pois facilmente vão dos capilares para as células endoteliais (diapedese) para entrarem no tecido conjuntivo e aí realizarem a sua função. Os leucócitos são parte integrante da imunidade celular e, como tal, emigram para os locais com maior concentração de agentes quimiotácticos (resposta migratória), por quimiotaxia. Num adulto saudável, o número de leucócitos deve rondar os 4500 – 11500 por microlitro. A leucocitose consiste no aumento e, a leucopenia, na redução de leucócitos no sangue (Junqueira & Carneiro, 2008).

Segundo Minasyan, também os eritrócitos estão envolvidos no processo de imunidade celular, sobretudo na actividade bactericida. Comparando os eritrócitos com os leucócitos, constatou-se que os eritrócitos são produzidos mais rapidamente, vivem mais tempo, cercam e matam os microrganismos de forma repetida e resistem melhor aos ataques patogénicos (Minasyan, 2014).

Os leucócitos são as únicas células sanguíneas com núcleo e classificam-se em dois grupos, os granulócitos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) e os agranulócitos (monócitos, linfócitos B e linfócitos T) (Casas et al., 1994; Junqueira & Carneiro, 2008).

Os neutrófilos são grânulos específicos e lisossomas e, são responsáveis defesa do organismo contra infecções através da fagocitose (Casas et al., 1994).

Os eosinófilos são grânulos específicos e substâncias farmacologicamente activas, que têm a função de protecção contra parasitas, actuam nos processos inflamatórios e tem

acção anti-histamínica e anti-viral (Junqueira & Carneiro, 2008). E, como tal, atenuam reacções anafilácticas por inactivarem os mediadores libertados (por exemplo, histamina e bradicininas) e promovem a ligação anticorpo-antigénio nas reacções alérgicas (Casas et al., 1994).

Os basófilos são grânulos específicos que libertam grandes quantidades de histamina (reacções alérgicas e hipersensibilidade) e actuam como mediadores da inflamação (resposta inflamatória) (Casas et al., 1994; Junqueira & Carneiro, 2008).

Os monócitos têm como produto os lisossomas que se diferenciam em macrófagos especializados, para fazer a fagocitose de bactérias, vírus e protozoários (Casas et al., 1994; Junqueira & Carneiro, 2008).

Os linfócitos são as principais células envolvidas na resposta imunitária, pois reconhecem os antígenos através dos seus receptores de membrana (Casas et al., 1994).

Os linfócitos B têm como principal produto as imunoglobulinas, que se diferenciam em plasmócitos para produzir anticorpos. Os linfócitos T têm substâncias que “matam” as células e que controlam a função de outros leucócitos, destruindo as células infectadas por vírus (Junqueira & Carneiro, 2008).

As plaquetas intervêm na hemostase e no processo de coagulação formando o tampão hemostático primário e, participam também, na hemostase secundária (Casas et al., 1994). Um adulto normal deve ter 150000 – 450000 plaquetas por mililitro de sangue (Junqueira & Carneiro, 2008).

2.2. O plasma

O plasma humano é considerado o material biológico mais complexo. Na sua constituição tem mais de 100 proteínas, com diferentes concentrações e funções fisiológicas, num total de 60 g/l (Burnouf, 1995).

Normalmente, o plasma tem uma cor amarela, contudo pode adquirir uma coloração diferente, como amarelo mais escuro quando a bilirrubina está elevada ou branco avermelhado quando há hemólise da amostra (Casas et al., 1994; Junqueira & Carneiro, 2008).

O plasma é uma solução aquosa e tem na sua composição 45 g/l de albumina, 8 – 11 g/l de imunoglobulina G (IgG) e 2 – 3 g/l de fibrinogénio. Os factores de coagulação, tais como o FIX, FVII, FX e o factor de von Willebrand (fvW) encontram-se entre os 5 e os 10 mg/l. Contudo o FVIII está presente em menor concentração (< 1 mg/l). O plasma

contém também inibidores da protease, nomeadamente alfa-1-antitripsina (1,5 g/l) e antitrombina III (0,3 g/l) (Burnouf, 1995).

2.3. Hemostase

Perante a ruptura da parede de um vaso sanguíneo ou de inflamação, inicia-se o processo de hemostase (Junqueira & Carneiro, 2008).

A hemostase é um conjunto de mecanismos que envolve a musculatura lisa do vaso sanguíneo lesado, as plaquetas e todos os factores de coagulação do plasma. Este mecanismo visa manter o fluxo sanguíneo dentro do vaso, sem que haja perda de sangue (hemorragia) (Junqueira & Carneiro, 2008; Wu, Xu, Kim, & Alber, 2014).

Didacticamente, podemos dividir a hemostase em duas etapas (Figura 2), a hemostase primária e a hemostase secundária.

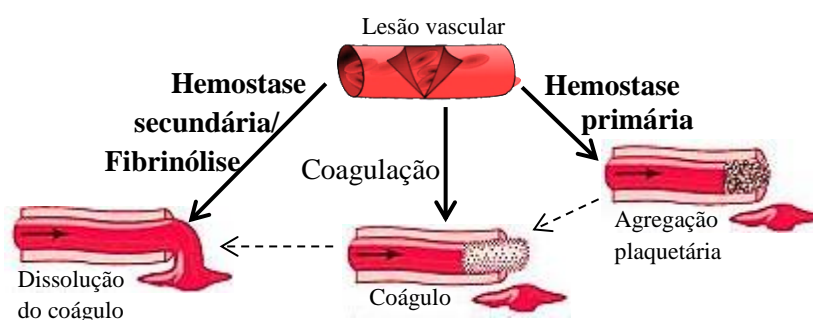


Figura 2 – Função hemostática normal (Casas et al., 1994).

Após a lesão vascular, ocorre vasoconstricção pela estimulação dos nervos simpáticos que estão nas paredes dos vasos (Casas et al., 1994).

A hemostase primária inicia-se com a lesão vascular (absorção de proteínas do plasma sobre o colagénio) e termina quando se dá a agregação plaquetária, através da libertação de ADP pelas plaquetas do tampão. Nela estão envolvidos três elementos que permitem uma resposta rápida, a parede vascular, as plaquetas e os factores de coagulação. Ao mesmo tempo que ocorre a agregação das plaquetas, os factores de coagulação oriundos do plasma ligam-se, tornando possível a cascata de coagulação. A agregação plaquetária dá-se por acção do ADP, da adrenalina e da serotonina, que são libertados e permitem a formação do trombo. É neste momento que a trombina transforma o fibrinogénio em fibrina, de modo a garantir que a agregação plaquetária é irreversível e o trombo plaquetário é estável (Casas et al., 1994; Geddings & Mackman, 2014; Junqueira & Carneiro, 2008).

A coagulação consiste na transformação do estado físico do sangue onde intervêm os factores de coagulação, sendo que, no final do processo, estão envolvidas duas proteínas, o fibrinogénio (proteína solúvel) e a fibrina (proteína insolúvel) (Casas et al., 1994). Após a formação do coágulo sanguíneo compacto, podemos verificar uma proeminência no interior do vaso, o qual é retraído pela acção da actina, miosina e ATP das plaquetas (Junqueira & Carneiro, 2008).

A hemostase secundária ou fibrinólise é a última etapa da hemostase e compreende todos os mecanismos fisiológicos responsáveis pela destruição do trombo de fibrina. A fibrinólise ocorre em duas etapas, a formação da plasmina a partir do fibrinogénio (percursor inactivo) e a degradação da fibrina. A plasmina (enzima formada pela activação do plasminogénio) degrada a fibrina e, também, o factor V (FV), o factor VII (FVII), o factor VIII (FVIII) e o fibrinogénio. Assim, o coágulo é removido e a parede do vaso é restabelecida (Casas et al., 1994; Junqueira & Carneiro, 2008).

Percebemos assim que no processo de coagulação sanguínea estão presentes diferentes elementos, tais como, o próprio vaso sanguíneo lesado, as plaquetas (elemento celular sanguíneo), os factores de coagulação (proteínas do plasma), a fibrina e algumas proteínas anticoagulantes (Casas et al., 1994; Junqueira & Carneiro, 2008).

2.4. Cascata de coagulação sanguínea

A cascata de coagulação sanguínea tem um papel fundamental na hemostase, a qual se divide em: via intrínseca, via extrínseca e via comum (Figura 3) (Casas et al., 1994; Geddings & Mackman, 2014). Os factores de coagulação são glicoproteínas que circulam no plasma na forma inactivada e, após a sua activação, transformam-se em enzimas (forma activada) (Casas et al., 1994).

2.4.1. Via intrínseca

A via intrínseca inicia-se com a interacção do factor XII (FXII), do factor IX (FIX), da precalicreína e do cininogénio de alto peso molecular, com as estruturas vasculares, tais como, o colagénio e a membrana basal (Casas et al., 1994). A precalicreína, o cininogénio e o cálcio (Ca^{2+}) são indispensáveis, pois é a precalicreína que vai converter-se em calicreína e, consequentemente, activar o FXII. Sob condições fisiológicas, esta via é activada pela clivagem da trombina em factor XI (FXI) (Gailani & Renné, 2007; Geddings & Mackman, 2014).

Nesta via são necessários factores de coagulação, sendo eles XII, XI, IX, VIII e X (Gailani & Renné, 2007). O FXII vai activar o FXI, que na presença de Ca^{2+} vai activar

o FIX. O factor IX activado (FIXa) juntamente com o factor VIII activado (FVIIIa), que actua como co-factor, vão activar o factor X (FX). Deste modo, o factor X activo (FXa), o factor V activado (FVa), o factor plaquetário e o Ca^{2+} vão formar o complexo designado protrombinase (Cancio, Reiss, Nathwani, Davidoff, & Gray, 2013; Gailani & Renné, 2007).

2.4.2. Via extrínseca

A via extrínseca é fundamental para a hemostase (Gailani & Renné, 2007). Para a via extrínseca se iniciar é necessário um factor tecidual (factor III ou FT), tal como, a tromboplastina tecidual, que no momento da lesão vascular, liberta-se do endotélio. A activação do FX através da via extrínseca dá-se pela formação do complexo entre o factor VII activado (FVIIa), o FT e o Ca^{2+} (Casas et al., 1994). Assim, a via extrínseca inicia-se após a lesão vascular, quando o FT extra-vascular vai para o sangue e forma o complexo FT – FVIIa que, posteriormente, activará o FX (Butenas, Orfeo, & Mann, 2009). Durante a via extrínseca são produzidas algumas quantidades de trombina, o que facilita a interacção sequencial da cascata de coagulação sanguínea (Geddings & Mackman, 2014). Como tal, a trombina vai clivar o fibrinogénio em fibrina permitindo a formação do coágulo sanguíneo. De seguida, o FXa juntamente com o FVa permitem que a protrombina se transforme em trombina (Butenas et al., 2009). Por fim, a trombina vai novamente activar os restantes componentes da coagulação, particularmente o FV e o FVII, que vão activar o FXI que, por sua vez, activa o FIX (Butenas et al., 2009; Gailani & Renné, 2007).

2.4.3. Via comum

A via comum inclui três etapas, a activação do FX em FXa, a conversão da protrombina em trombina e a transformação do fibrinogénio em fibrina. A conversão da protrombina em trombina dá-se pela acção da protrombinase, onde o FV actua como co-factor (Casas et al., 1994). Como tal, a inexistência de qualquer proteína da cascata de coagulação vai por em causa a formação de trombina e, posteriormente, de fibrina, o que dificulta a agregação plaquetária e a retracção do coágulo (Cancio et al., 2013).

O fibrinogénio reage na fase aguda e exerce a sua principal função na formação dos trombos, aumentando a sua concentração quando há inflamação (Dolapcioglu et al., 2014). O fibrinogénio permite otimizar a coagulação, reduzindo a hemorragia, que em caso de sangramento peri-operatório, vai reduzir a necessidade de transfusão sanguínea (Clevenger & Mallett, 2014).

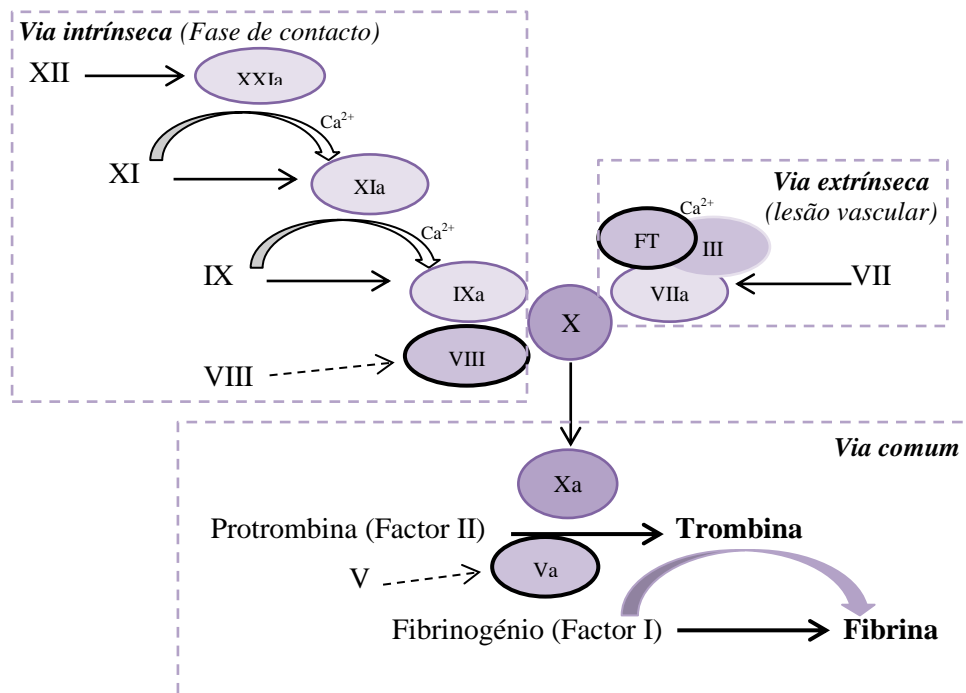


Figura 3 – Representação esquemática da cascata de coagulação sanguínea e respectivos factores de coagulação, onde as letras romanas representam os factores de coagulação inactivados e a letra “a” os factores de coagulação activados. Os círculos pretos representam os co-factores não enzimáticos (Bartosh, Tomlin, Cable, & Kathleen, 2013; Casas et al., 1994; Gailani & Renné, 2007; Roberts, Monroe, & White, 2004).

2.5. Hemocomponentes e hemoderivados

Um produto sanguíneo é qualquer substância preparada a partir do sangue humano (Organização Mundial de Saúde (OMS), n.d.).

O sangue total é colhido para um recipiente devidamente aprovado que, contém soluções anticoagulantes e conservantes (OMS, n.d.).

O componente sanguíneo corresponde ao constituinte obtido do sangue total. Esses constituintes podem ser (Figura 4): o concentrado de hemácias, o concentrado de plaquetas, o plasma, o plasma fresco congelado (PFC) e o crioprecipitado obtido do PFC, rico em FVIII e fibrinogénio (OMS, n.d.).

Os derivados do plasma, preparados pela indústria farmacêutica, são proteínas plasmáticas, tal como, a albumina, os concentrados de factores de coagulação e as imunoglobulinas (OMS, 2009; OMS, n.d.).

Segundo a OMS, o sangue e os hemoderivados devem apresentar toda a informação acerca da sua indicação, dosagem, risco de transmissão de infecções, condições de armazenagem, meio de administração, contra-indicações e precauções (OMS, 2009).

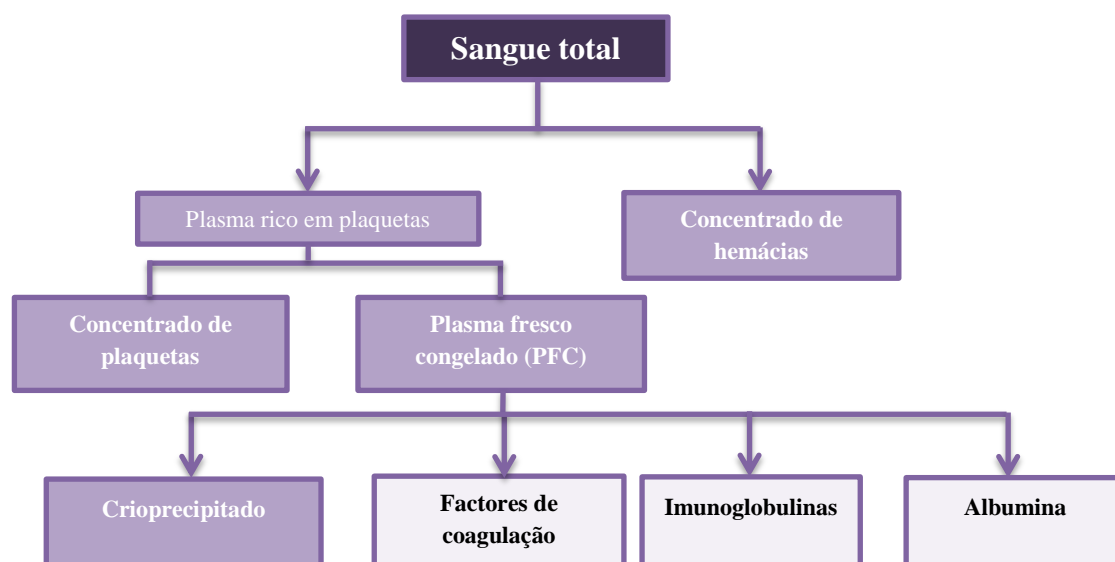


Figura 4 – Produtos obtidos do sangue total, onde as letras brancas designam os hemocomponentes e as letras pretas os hemoderivados (Organização Mundial de Saúde, 2009; OMS, n.d.).

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. HEMOCOMPONENTES

3.1.1. Sangue total

Durante uma doação sanguínea são retirados, aproximadamente 450 ml de sangue, ao qual chamamos sangue total, sendo que, cada doação é chamada de “unidade” ou “bolsa”. O sangue total contém 450 ml de sangue doado, 63 ml da solução de anticoagulante e de conservantes, uma concentração de 12g/100ml de hemoglobina, um hematócrito de 35 – 45%, plaquetas não funcionais e não contém factores lábeis de coagulação (FV e FVIII) (OMS, n.d.).

Para a sua administração é necessário haver compatibilidade entre o dador e o receptor, relativamente ao sistema ABO e RhD. Não se podem misturar outros medicamentos com a unidade de sangue e, 4 horas após o início da transfusão, esta, deve estar completa. Com a administração de sangue total, há risco infeccioso (por exemplo, HIV-1, HIV-2, HBV, HCV, sífilis, malária, parvovírus B19 e Doença de Chagas), pois o sangue não é esterilizado previamente e, após a triagem do sangue, podem não ter sido detectados agentes infecciosos (OMS, n.d.).

O armazenamento do sangue total é feito entre 2 e 6 °C, no refrigerador dos bancos de sangue. Após retirar a unidade do refrigerador, a transfusão sanguínea deve ser iniciada dentro de 30 minutos (OMS, n.d.).

O sangue total está indicado na reposição de hemácias em perdas sanguíneas agudas com hipovolémia ou no caso de o doente precisar de transfusões de hemácias e os concentrados ou suspensões de hemácias não encontrem disponíveis. Está contra-indicado no caso de sobrecarga circulatória em doentes com anemia crónica e insuficiência cardíaca incipiente (OMS, n.d.).

3.1.2. Concentrado de hemácias

O concentrado de hemácias corresponde a um volume de 150 – 200 ml, ao qual foi removido o plasma. Cada unidade de concentrado de hemácias corresponde a uma doação e contém, aproximadamente 20g/100ml de hemoglobina e 55 – 75% de hematócrito (OMS, n.d.).

O concentrado de hemácias está indicado na reposição de hemácias em pacientes anémicos e também é utilizado com soluções de reposição cristalóides ou colóides em perdas sanguíneas agudas. A sua administração é a mesma do sangue total, contudo pode ser adicionada uma solução salina ou soro fisiológico (50 – 100 ml) para melhorar o fluxo. Esta solução salina é uma solução cristalóide que está indicada na reposição da volémia e outras perdas de fluídos extracelulares. O armazenamento e o risco de transmissão de agentes infecciosos são iguais ao do sangue total (OMS, n.d.).

3.1.3. Suspensão de hemácias

A suspensão de hemácias corresponde a 150 – 200 ml de glóbulos vermelhos em 100 ml de solução salina, juntamente com adenina, glicose e manitol ou outra solução nutritiva eritrocitária equivalente. Contém 15g/100ml de hemoglobina e 50 – 70% de hematócrito. O fluxo transfusional é mais bem tolerado do que o de sangue total ou de concentrados de hemácias (OMS, n.d.).

3.1.4. Hemácias leucodepletadas

As hemácias leucodepletadas contêm o concentrado ou suspensão de hemácias, com menos de 5×10^6 leucócitos por unidade. Estas hemácias são preparadas por filtração, através de um filtro específico de depleção leucocitária. Está indicado na diminuição da imunização a leucócitos em doentes que recebam transfusões repetidas (todos os componentes administrados ao doente devem ser leucodepletados), na redução do risco de transmissão do CMV e em doentes que tenham apresentado duas ou mais reacções febris anteriores a transfusões de hemácias (OMS, n.d.).

3.1.5. Concentrados de plaquetas

O concentrado de plaquetas pode ser preparado a partir de uma unidade de sangue total ou por aférese (OMS, n.d.).

A aférese é um procedimento em que o sangue é removido a partir de um dador e, a partir daí, um componente do sangue é separado por meios mecânicos e o resto é devolvido. A aférese permite obter diferentes elementos sanguíneos, a partir do sangue total recolhido de um dador com o auxílio de um equipamento automático (Bain, 2006).

O concentrado de plaquetas, preparado de uma unidade de sangue total, corresponde a uma unidade proveniente de uma única doação, num volume de 50 – 60 ml de plasma.

Este, deve conter, no mínimo, 55×10^9 plaquetas, menos de $1,2 \times 10^9$ hemácias e menos de $0,12 \times 10^9$ leucócitos (OMS, n.d.).

As unidades do concentrado de plaquetas podem ser dadas como uma unidade de doação única (“plaquetas preparadas de uma doação”) ou unidades em “pool” (“plaquetas preparadas de 4 a 6 doadores e unidas num “pool”, contendo uma dose adulta com pelo menos 240×10^9 plaquetas”). A dose a administrar consiste numa unidade de concentrado de plaquetas por 10 kg de peso, ou seja, 4 – 6 unidades de concentrado de plaquetas, que num adulto de 60 ou 70 kg deve conter, no mínimo, 240×10^9 plaquetas, de modo a obter uma contagem de plaquetas entre 20×10^9 – 40×10^9 litros (OMS, n.d.).

O concentrado de plaquetas, preparado por aférese, tem 150 – 300 ml. Este volume contém 150×10^9 – 500×10^9 plaquetas, o que equivale a 3 – 10 doações (OMS, n.d.).

Uma dose terapêutica corresponde a uma bolsa de concentrado plaquetário obtido de um único dador por aférese. A administração deste concentrado de plaquetas é igual à dos concentrados obtidos do sangue total, contudo o risco de hemólise é maior, em caso de incompatibilidade do sistema ABO (OMS, n.d.).

O concentrado de plaquetas está indicado no tratamento de hemorragias provocadas por defeitos da função plaquetária e na prevenção de hemorragias oriundas de trombocitopénias, como por exemplo, falência medular. O uso do concentrado de plaquetas está contra-indicado na profilaxia de hemorragias em pacientes cirúrgicos, excepto se for conhecida a existência de uma deficiência pré-operatória. Também, não pode ser utilizado no caso de púrpura trombocitopénica auto-imune, na púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), na coagulação intravascular disseminada (CID) não tratada e na trombocitopénia associada a septicémia (OMS, n.d.). Segundo Clevenger e Mallett (2014), a produção de trombina mantém-se em presença de doença hepática. Sendo assim, é necessário ter especial atenção aquando uma transfusão de plaquetas, de modo a evitar o excesso de coagulação e a formação de trombos.

A administração de concentrado de plaquetas de doadores RhD positivo não é permitida em mulheres RhD negativo. Com a administração deste concentrado podem surgir reacções febris não hemolíticas ou reacções alérgicas (por exemplo, urticária) (OMS, n.d.).

O armazenamento do concentrado de plaquetas é feito entre 20 – 24 °C, com agitação, durante 72 horas. Se for recolhido em bolsas especiais, o prazo de validade é maior,

contudo há maior risco de proliferação bacteriana e septicémia para receptor. É importante salientar que, o concentrado de plaquetas não pode ser armazenado entre 2 – 6 °C, caso contrário pode haver redução da função plaquetária (OMS, n.d.).

3.1.6. Plasma humano

As indicações terapêuticas do plasma humano são: deficiência de vários factores de coagulação (por exemplo, coagulopatias por deficiência hepática grave ou transfusão maciça), deficiência isolada de um factor de coagulação sempre que não esteja disponível o concentrado de factor necessário, na reversão rápida do efeito dos anticoagulantes orais quando a administração de vitamina K é insuficiente e quando não esteja disponível um concentrado de complexo de protrombina, em hemorragias perigosas durante terapia fibrinolítica (por exemplo, activadores do plasminogénio tecidual), na plasmáfereze terapêutica incluindo o tratamento da PTT, na plasmáfereze de grandes volumes para corrigir problemas de coagulação na presença de hemorragia anormal (Resumo das Características do Medicamento (RCM), 2011c).

A dose inicial a administrar deve estar entre os 12 e 15 ml/kg de peso corporal, devendo aumentar os factores de coagulação do doente em 25%. Deve-se monitorizar o Tempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa) para avaliar a via intrínseca, o Tempo de Protrombina (TP) para avaliar a via extrínseca e o Índice Internacional Normalizado (INR) ou determinar os níveis de fibrinogénio pelo método de Clauss. No caso de haver deficiências em factores de coagulação a dose será entre 5 a 20 ml/kg, devendo aumentar os factores de coagulação em 10 – 33% (RCM, 2011c).

Os efeitos adversos após a administração de plasma humano podem ser: reacções alérgicas agudas ligeiras (urticária, febre, calafrios, náusea, vômito e dor abdominal ou lombar) por hipersensibilidade a proteínas e reacções alérgicas agudas (eritema, hipotensão, dor subesternal, broncoespasmo, dispneia e colapso cardiorespiratório). A velocidade de administração mais elevada pode provocar efeitos cardiovasculares, tal como uma reacção de toxicidade ao citrato (descida em cálcio ionizado), nomeadamente em casos de disfunção hepática. Durante a plasmáfereze os sintomas relacionados com uma reacção de toxicidade ao citrato, podem ser fadiga, parestesia, tremor e hipocalcemia (RCM, 2011c).

Esta formulação (Tabela 1), em embalagem fechada, tem validade de 4 horas (após descongelada deve estar a uma temperatura entre 20 e 25 °C), 8 horas (após

descongelada deve estar a uma temperatura de 4 °C) ou 4 anos (conservada ao abrigo da luz, a temperaturas inferiores a – 18 °C). Após abertura do saco, o produto deve ser usado de imediato (INFARMED, 2006, 2014b).

Tabela 1 – Dosagem disponível em Portugal de plasma humano e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Plasma humano	Solução para perfusão	45 – 70 mg/ml

3.1.7. Plasma fresco congelado

O plasma fresco congelado (PFC) é obtido a partir do sangue total, por centrifugação ou por plasmaférese. Uma unidade de PFC tem 200 a 300 ml ou pode ir até 600 ml caso seja obtido por plasmaférese. De seguida, o PFC deve ser congelado o mais rapidamente possível (Casas et al., 1994; OMS, n.d.).

A plasmaférese é um método eficaz na obtenção de uma dose terapêutica de plasma, de um doador individual. Este procedimento permite obter a maior quantidade possível de plasma a partir de uma unidade de sangue total (Bain, 2006).

O PFC deve ser armazenado, numa bolsa de plástico, a uma temperatura menor ou igual a – 25 °C, até 6 horas após a colheita, e tem validade de um ano. Antes de ser utilizado, é descongelado no banco de sangue, a uma temperatura entre 30 e 37 °C, nunca pode ser superior para não haver destruição dos factores de coagulação e das proteínas plasmáticas (OMS, n.d.). Depois do descongelamento, a unidade de plasma deve ser colocada numa caixa de transporte, onde a temperatura se deve manter entre os 2 e os 6 °C (OMS, 2003). Caso não seja usado imediatamente, deve no máximo ser transfundido num espaço de 24 horas e conservado a uma temperatura de 2 – 6 °C. Este plasma armazenado durante 24 horas, não pode ser utilizado em problemas hemorrágicos (factores de coagulação), somente na correcção do volume plasmático (albumina) (Bain, 2006; Casas et al., 1994; OMS, 2003). Para a administração de PFC, o sistema ABO do dador e do receptor tem de ser compatível e a administração deve ocorrer, no máximo, 6 horas após o descongelamento, para que os factores lábeis não sejam destruídos (OMS, n.d.).

O PFC tem na sua composição os níveis normais de factores de coagulação (mais de 70 UI de factor VIII), albumina e imunoglobulinas e também inibidores naturais (Direcção

Geral da Saúde (DGS), 2012b). E, além disso, uma concentração menor que 40×10^9 plaquetas por litro e menos de 0,05 g/dl de hemoglobina (Casas et al., 1994).

A necessidade de avançar para a transfusão de derivados do sangue deve basear-se na avaliação clínica e laboratorial. Os dados laboratoriais mais relevantes compreendem o hemograma, a contagem de plaquetas, o TP, o TTPa, o doseamento de fibrinogénio e outros parâmetros requisitados com base na avaliação clínica (DGS, 2012b).

O PFC está indicado na reposição terapêutica ou profiláctica em indivíduos com deficiência congénita de um factor de coagulação, somente quando não estão disponíveis concentrados específicos; no restabelecimento dos factores vitamina K-dependente em doentes com doses excessivas de Varfarina ou outros anticoagulantes; na deficiência de factor V; na hemorragia incitada pela deficiência múltipla de factores, incluindo doença hepática, CID, trauma, transfusão maciça, cirurgia de “bypass” cardio-vascular, hemorragia microvascular com $TTPa/TP \geq 1,5$ vezes o valor normal de referência; no tratamento da PTT ou outros síndromas de microangiopatia trombótica, nomeadamente Síndrome Hemolítico Urémico e Síndrome de HELLP; na hemorragia associada a terapêutica trombolítica, apenas em presença de hiperfibrinólise disseminada com consumo de factores; na profilaxia de preparação para processos invasivos em indivíduos com deficiência de factores, sem hemorragia, se apresentarem $TTPa/TP$ superior a 1,5 vezes o normal ($INR \geq 1.8$); quando os factores de coagulação não estão disponíveis e como fonte de antitrombina III (Casas et al., 1994; DGS, 2012b; OMS, n.d.).

A dose inicial de PFC a administrar num adulto varia entre 10 e 15 ml/kg. No caso de terapêutica profiláctica deve-se considerar sempre o tempo de semi-vida dos factores de coagulação diminuídos. Os indivíduos com hemorragia activa ou numa situação em que haja consumo dos factores de coagulação (tal como, na CID) pode ser necessário administrar até 20 ml/kg ou, caso seja preferível, fazer administrações sucessivas (DGS, 2012b).

Durante a administração de PFC podem surgir reacções alérgicas agudas e reacções anafilácticas. O risco de transmissão de agentes infecciosos do PFC é semelhante ao sangue total. Contudo, este risco é reduzido se o PFC for tratado com azul de metileno e luz ultravioleta (OMS, n.d.). Aquando da administração de grandes volumes de plasma é fundamental ter em atenção a resposta cardiovascular do doente (DGS, 2012b).

Para a transfusão de plasma o sistema ABO deve ser compatível, já o sistema RhD não é significativo. Na figura 5 seguinte temos à esquerda o grupo ABO do receptor e à

direita o grupo ABO da unidade de plasma a administrar, estando por ordem crescente de preferência (DGS, 2012b).

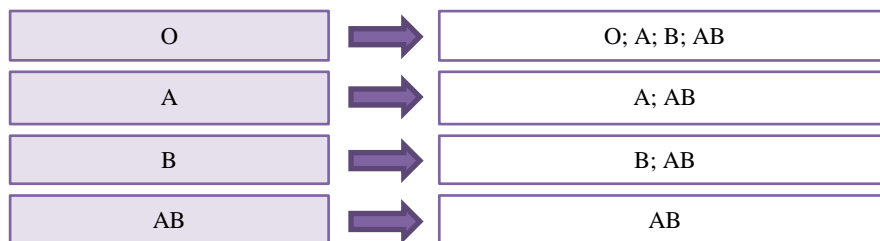


Figura 5 – Sistema ABO (lado esquerdo: grupo ABO do receptor; lado direito: grupo ABO da unidade de plasma).

3.1.8. Crioprecipitado

O crioprecipitado é obtido a partir de uma unidade de PFC, de um só dador. O crioprecipitado é descongelado a 4 °C e depois remove-se o plasma sobrenadante, por centrifugação (4 °C, 4000 rpm), ficando na bolsa a proteína precipitada (crioprecipitado). Posteriormente, o crioprecipitado é novamente suspenso em 10 – 20 ml de plasma (Bain, 2006; Casas et al., 1994).

Após 1 hora da sua preparação, é novamente congelado, e armazenado a – 25 °C, no máximo durante 1 ano desde a data da colheita. Quando for necessário, descongela-se até 30 – 37 °C (15 minutos), no máximo durante 6 horas. Para que tenha 5 dias de validade, pode ser armazenado entre 1 – 6 °C (Bain, 2006; Casas et al., 1994).

O crioprecipitado contém, aproximadamente, 50% do factor VIII e factor von Willebrand e 20 – 40% de fibrinogénio (OMS, 2003).

O crioprecipitado é fornecido através de uma bolsa única ou de uma bolsa que contém 6 ou mais unidades oriundas de diferentes doações (“*pool*”). O risco de transmissão infecciosa é igual à do PFC, sendo um risco bastante elevado, nomeadamente no crioprecipitado obtido de uma “*pool*”. O sistema ABO deverá ser compatível (OMS, n.d.).

O crioprecipitado é utilizado como uma alternativa ao concentrado de factor VIII utilizado no tratamento de deficiências hereditárias, tais como, a hemofilia A e a doença de von Willebrand. Também, é utilizado como fonte de fibrinogénio em coagulopatias adquiridas, tal como, na CID e no tratamento da PTT (Bain, 2006; Casas et al., 1994).

Tanto o PFC, como o crioprecipitado são congelados e, como tal, o transporte deve ser realizado à mesma temperatura, ou seja, entre – 20 e – 25 °C. Isto pode ser feito em caixas revestidas com material isolante ou em recipientes com gelo seco. Neste caso, a quantidade de gelo deve ser a mesma que a quantidade de plasma (OMS, 2003).

3.1.9. Cuidados a ter antes, durante e após a administração de sangue

A hemotransfusão consiste na administração intravenosa de sangue total ou hemocomponentes.

Antes de realizar a transfusão é importante conhecer o historial do doente e conferir os seus dados com o rótulo; verificar a prescrição médica; confirmar o prazo de validade do produto; determinar os antígenos A, B e D (Rh) e os anticorpos correspondentes, registar todos os resultados obtidos e realizar testes (Teste de Coombs e aglutinação directa) para garantir que o receptor é compatível com o dador. Em caso de urgência e estes testes não possam ser realizados, o sangue a administrar será do grupo O e Rh negativo (Casas et al., 1994).

O indivíduo não deve ter febre, pois é a reacção adversa mais frequente após uma transfusão. A hemotransfusão deve ser realizada no máximo durante 1 a 2 horas, para que não haja contaminação do sangue por microrganismo, à temperatura ambiente. Durante os primeiros 30 minutos, a perfusão deve ser mais lenta e o enfermeiro deve estar acompanhado do médico responsável pela transfusão. Os parâmetros laboratoriais devem ser avaliados antes e depois da transfusão, assim como o estado físico do doente. O sangue e os seus derivados não podem ser misturados com outras substâncias intravenosas ou medicamentos durante a administração. Caso seja necessário administrar grandes volumes de sangue, isto é, mais que 100 ml/minuto, é importante aquecer o sangue em água quente, no máximo até 37 °C para não haver hemólise (Casas et al., 1994).

As reacções transfusionais podem surgir nos primeiros 30 minutos e englobam reacções hemolíticas imunitárias (sistema ABO) ou não imunitárias (hemólise mecânica ou contacto com líquidos não isotónicos), reacção não hemolítica febril (reacção antígeno-anticorpo), reacções anafiláticas (imediato após os primeiros mililitros administrados), reacções alérgicas, contaminação bacteriana do sangue (quando não são seguidas as regras de administração sanguínea ou derivados do sangue), sobrecarga circulatória (em pessoas com problemas cardíacos e pulmonares), embolia gasosa, intoxicação por citrato e hemorragia por diluição dos factores de coagulação.

Nas reacções anafiláticas é necessária a administração imediata de adrenalina ou um corticosteróide. Nas reacções alérgicas deve-se dar um anti-histamínico, na

contaminação bacteriana do sangue, deve ser recomendado um antibiótico e um esteróide e na sobrecarga circulatória, um diurético e oxigénio (Casas et al., 1994).

Caso surjam reacções transfusionais deve-se parar a transfusão, informar imediatamente o médico e o banco de sangue, comprovar todos os dados registados, verificar se o soro que estava a ser administrado sofreu hemólise, realizar o Teste de Coombs directo com as hemácias do doente e repetir a análise para o sistema ABO/RhD (Casas et al., 1994).

3.2. HEMODERIVADOS

3.2.1. Albumina humana

A albumina humana é uma proteína muito simples e flexível, que representa 50% das proteínas totais do plasma. Ela tem três domínios com tamanhos semelhantes e, como tal, estes podem ser divididos em subdomínios (IA, IB, IIA, IIB, IIIA e IIIB). Os domínios da albumina humana estão unidos por ligações dissulfureto, o que lhe confere estabilidade e um tempo de semi-vida de, aproximadamente, 19 dias (Arroyo, García-Martinez, & Salvatella, 2014; Mirici-Cappa et al., 2011).

A albumina humana é sintetizada no fígado onde 120 g encontram-se no compartimento intravascular e 240 g no compartimento extra-vascular. Existem órgãos com capilares sinusóides (por exemplo: fígado, pâncreas, glândulas supra-renais e paratiróide) que permitem a passagem da albumina para o meio exterior. A maior concentração de albumina no líquido extra-vascular, assim como a sua carga negativa, dão-lhe a função de principal modulador de distribuição de fluídos para todos os compartimentos corporais (Arroyo et al., 2014; Mirici-Cappa et al., 2011).

Nos doentes em estado crítico, a albumina pode sair do espaço vascular em grandes quantidades e a uma velocidade desconhecida. Numa pessoa saudável, durante as 2 primeiras horas após a perfusão, menos de 10% da albumina administrada sai do compartimento intravascular (RCM, 2010a).

A utilização da albumina em vez de um colóide artificial varia consoante o estado clínico do doente (RCM, 2010a).

As soluções de albumina humana são obtidas por fraccionamento do plasma, a partir de “pools” de plasma (OMS, n.d.). Actualmente, a albumina sérica humana é obtida por tecnologia recombinante, da qual advém uma pureza de, aproximadamente, 99,99 % (Fu et al., 2014).

A albumina sérica humana é uma proteína de transporte que exerce a sua principal função como expansor da volêmia, pois consegue estabilizar o volume de fluídos extracelulares. Também é usada no tratamento da hipoproteïnemia, choque hemorrágico, queimaduras graves, ascite cirrótica e eritroblastose fetal (Fu et al., 2014). A ascite pode ser tratada com diuréticos, mas a administração de albumina humana está cada vez mais em voga devido à resistência aos diuréticos. A administração concomitante de um diurético (Espironolactona ou Furosemida) e de albumina humana pode potencializar o efeito terapêutico nestas patologias. Além disso, pode ser necessária a utilização de antibióticos (Arroyo et al., 2014; Nakamura et al., 2014). Quando a ascite está demasiado volumosa deve proceder-se à paracentese abdominal para retirar líquido ascítico. Isto é, quando os diuréticos deixam de exercer efeito sobre a patologia. Assim, ao mesmo tempo que se retira o líquido ascítico deve ser administrada albumina humana através da veia para que haja equilíbrio electrolítico nos vasos e reduzir complicações renais (Síndrome hepato-renal) (Arroyo et al., 2014; Jahangard-Rafsanjani et al., 2011; Nakamura et al., 2014)

Ao longo do tempo, a albumina pode sofrer alterações químicas irreversíveis, particularmente oxidação ou glicosilação. Estas transformações da molécula estão fortemente associadas a patologias, tais como, cirrose e diabetes (Arroyo et al., 2014).

O uso da albumina humana deve ser restrito e considerada uma terapêutica de segunda linha. Na doença hepática é o tratamento mais utilizado para tratar e prevenir complicações associadas à cirrose (Mirici-Cappa et al., 2011).

Contudo, a albumina humana tem sido utilizada na expansão do volume após cirurgia cardíaca, como fonte de nutrição em doentes desnutridos, na disfunção circulatória após paracentese de grande volume, na hipoalbuminemia, Síndrome nefrótica, insuficiência renal induzida pela peritonite bacteriana, Síndrome hepato-renal, no choque hemorrágico e em queimados (Jahangard-Rafsanjani et al., 2011; Mirici-Cappa et al., 2011). Além disso, pode ser útil na doença hemolítica do recém-nascido para fixar a bilirrubina (Casas et al., 1994). A administração de albumina humana na hipoalbuminemia e na reposição nutricional tem sido desaconselhada, contudo continua a ser utilizada a nível hospitalar (Mirici-Cappa et al., 2011).

A albumina tem muitas propriedades relevantes, nomeadamente no metabolismo de fármacos, na desintoxicação de radicais livres, na resposta inflamatória, na integridade vascular e na coagulação (Mirici-Cappa et al., 2011).

A albumina humana tem a capacidade de se ligar a diversos ligandos endógenos e exógenos (por exemplo, fármacos - Varfarina, Indometacina, Ibuprofeno e Diazepam -), de forma reversível, para aumentar a sua própria solubilidade no plasma e, assim, transportá-los para os órgãos, tecidos ou para o rim, até serem eliminados. Também, tem grande afinidade para se ligar a lipopolissacáridos e a componentes bacterianos (por exemplo: o ácido lipoteicoico e o peptidoglicano) (Arroyo et al., 2014).

Actualmente, a utilização da albumina ainda não é considerada uma terapêutica segura, pois o risco de transmissão de doenças infecciosas permanece aquando da sua administração, por ser um derivado do plasma (Nakamura et al., 2014).

A albumina humana deve ser utilizada quando o uso de colóides está contra-indicado, tal como, a restrição para a ingestão de sal (Mirici-Cappa et al., 2011). A albumina humana não pode ser utilizada para nutrição parentérica, pois é dispendiosa e, além disso, tem baixa concentração de aminoácidos (OMS, n.d.).

As preparações de albumina humana (Tabela 2) podem conter albumina a 5 % (50 mg/ml de albumina), albumina a 20 % (200 mg/ml de albumina) ou albumina a 25 % (± 250 mg/ml de albumina) (OMS, n.d.).

Estas preparações não podem ser diluídas com água para injectáveis, pois pode haver hemólise. Também, uma variação da dose e da velocidade de perfusão pode originar hipervolemia. Os sinais clínicos de sobrecarga cardiovascular são cefaleias, dispneia, congestão da veia jugular, aumento da pressão sanguínea, aumento da pressão venosa e edema pulmonar (RCM, 2010a).

Caso haja risco para o doente de hipervolemia ou hemodiluição deve haver maiores cuidados na administração de albumina. Os sintomas destas reacções são, por exemplo, insuficiência cardíaca descompensada, hipertensão, varizes esofágicas, edema pulmonar, diátese hemorrágica, anemia grave e/ou anúria renal e pós-renal (RCM, 2010a).

Se for necessário repor grandes volumes é importante controlar a coagulação, o hematócrito e assegurar que os restantes componentes do sangue (por exemplo, factores de coagulação, electrólitos, plaquetas e eritrócitos) estão dentro dos parâmetros normais (RCM, 2010a).

Os efeitos adversos da perfusão da albumina humana são doenças do sistema imunitário (choque anafilático, hipersensibilidade e reacções alérgicas), doenças gastrointestinais (náuseas, vômito e disgeusia), afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos (rubor,

urticária, prurido e erupções cutâneas), doenças do sistema nervoso (cefaleia), cardiopatias (taquicardia), vasculopatias (hipotensão), doenças respiratórias, torácicas e do mediastino (dispneia) e perturbações gerais e alterações no local de administração (febre e arrepios) (RCM, 2010a).

Durante a administração de albumina, caso surja uma situação de reacção alérgica ou anafiláctica deve-se parar a perfusão. Quando se administra albumina humana é fundamental registar o nome e o lote do medicamento para que haja ligação entre o doente e o medicamento administrado (RCM, 2010a).

A conservação das soluções de albumina humana deve ser feita a temperaturas inferiores a 25 °C, durante 3 anos. Não se pode congelar e o frasco para injectáveis deve ser conservado dentro da embalagem de origem para proteger da luz. Contudo, existem formulações que devem ser armazenadas entre 2 e 8 °C (INFARMED, 2006, 2014b).

Tabela 2 – Dosagens disponíveis em Portugal de albumina humana e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Albumina humana	Solução para perfusão	50 g/l
		200 g/l
		259 g/l

3.2.2. Factores de coagulação sanguínea

3.2.2.1. Factor I da coagulação humana

O factor I (FI) ou fibrinogénio é uma serina-protease e é sintetizado no fígado. Tem um tempo de semi-vida de 4 – 6 dias e uma concentração plasmática de 200 – 400 mg/dl. Ele precipita a 56 °C e é formado por três pares de cadeias polipeptídicas (α , β e γ) (Casas et al., 1994). O gene que codifica o FI localiza-se no cromossoma 4 (4q25) e a ausência ou diminuição da concentração do FI é uma doença hereditária autossómica recessiva e está relacionado com problemas infecciosos graves, nomeadamente septicémias (Alba-Domínguez et al., 2012; Grumach, Leitão, Arruk, Kirschfink, & Condino-Neto, 2006; Ziegler, Alper, Rosen, Lachmann, & Sherington, 1975).

O FI, também é conhecido como inibidor do complemento 3 (C3). Assim, o défice de FI leva a baixos níveis de C3 no plasma, que vai potenciar a activação descontrolada de C3 da via alternativa (Grumach et al., 2006; Ziegler et al., 1975).

O FI exerce a sua função na via alternativa do sistema do complemento, permitindo a eliminação de agentes patogénicos do organismo através dos anticorpos e dos fagócitos. A via alternativa do sistema do complemento inicia-se com a clivagem do C3 em C3a e C3b. A C3a vai ligar-se à superfície bacteriana e o C3b realiza o processo de quimiotaxia. Como tal, com a deficiência de FI há diminuição dos níveis de C3b, prejudicando a opsonização de microrganismos (Alba-Domínguez et al., 2012; Grumach et al., 2006).

Num estudo recente, verificou-se que os pacientes com deficiência de FI eram tratados com antibióticos, durante o processo infeccioso. Contudo, a perfusão de plasma humano pode ser uma mais-valia nestes doentes para diminuir o risco de infecções graves e auto-imunes (Grumach et al., 2006).

3.2.2.2. Factor II da coagulação humana

O factor II (FII) ou protrombina é uma glicoproteína com 75000 daltons de peso molecular, sintetizado no fígado, vitamina K– dependente, com um tempo de semi-vida de 4 a 6 dias e uma concentração plasmática de 10 – 15 mg/dl. O FII é o precursor plasmático da trombina e durante o processo de coagulação é atacado pelo complexo protrombinase, sendo consumido na sua totalidade.

A vitamina K é necessária na síntese dos factores de coagulação vitamina K– dependente para que haja carboxilação dos resíduos de ácido glutâmico presente na proteína inactivada (Casas et al., 1994).

3.2.2.3. Trombina

A trombina é uma enzima que transforma o fibrinogénio em fibrina e que está presente na via comum da cascata de coagulação (Cho, Jeon, Choo, & Lee, 2014).

Actualmente, as perfusões de trombina têm sido estudadas em situação de aneurisma iatrogénico, as quais já tinham sido testadas em adultos. Num estudo recente realizado numa menina com 6 meses procedeu-se à perfusão de trombina percutânea para tratar o aneurisma sem intervenção cirúrgica. A administração de trombina foi considerada uma terapêutica segura e eficaz nesta patologia (Cho et al., 2014).

3.2.2.4. Factor III da coagulação humana

O factor III (FIII) ou tromboplastina tecidular é encontrado no endotélio, nos pulmões, nos rins, no fígado e nos grandes vasos. É um factor tecidular (FT) que, no endotélio, está unido à membrana e, quando há uma lesão vascular, ele vai para o plasma, onde passa a formar um complexo com o factor VII, na presença de cálcio, que activa o factor X (Casas et al., 1994).

3.2.2.5. Factor IV da coagulação humana

O factor IV (FIV) ou cálcio (Ca^{2+}) é essencial na cascata de coagulação, pois é necessário durante todo o processo, excepto na fase de contacto e na activação do factor XIII pela fibrina. A concentração de Ca^{2+} necessária para haver coagulação é 5 – 20 mg/dl. Os iões Ca^{2+} são neutralizados na presença de anticoagulantes, tais como, citrato de sódio, oxalato sódio e EDTA (Casas et al., 1994).

3.2.2.6. Factor V da coagulação humana

O factor V (FV) ou acelarina é uma molécula com 450000 daltons, termolábil e sintetizada no fígado. Tem um tempo de semi-vida de 12 – 20 horas, contudo a sua concentração plasmática é nula, pois é totalmente consumida no processo de coagulação. Na cascata de coagulação, o FV é um co-factor (não tem papel enzimático) e forma o complexo protrombinase (Casas et al., 1994).

3.2.2.7. Factor VII da coagulação humana

O factor VII (FVII), também chamado de proconvertina, é uma glicoproteína de cadeia simples com 60000 daltons de peso molecular, é produzido no fígado e é vitamina K–dependente. A concentração plasmática de FVII são 2 mg/dl e tem um tempo de semi-vida de 4 a 6 horas (Casas et al., 1994).

O gene que codifica o FVII encontra-se no cromossoma 13 (13q34) (Y.-J. Lee, Ju, Yi, Lee, & Sohn, 2014). O decréscimo de FVII é uma doença hereditária autossómica recessiva que atinge menos de 1/500 mil pessoas e que pode levar à perda de sangue em intervenções cirúrgicas (Bartosh et al., 2013; Roberts et al., 2004).

Actualmente, já é utilizado o FVII activado recombinante (rFVIIa) (Y.-J. Lee et al., 2014). Através da engenharia genética, por clonagem, produz-se o rFVIIa, o qual é expresso em células do rim de hamster bebé (BHK). O rFVIIa é uma glicoproteína vitamina K– dependente e tem uma estrutura muito idêntica ao FVII (Bartosh et al., 2013).

3.2.2.7.1. Desenvolvimento de inibidores

Desde os anos setenta do século XX que a administração de factores tornou-se uma terapêutica bastante comum na sociedade. Mas, a tolerância imunológica foi um problema colateral que derivou deste tipo de tratamento (Baxter, 2014; Dimichele, Hoots, Pipe, Rivard, & Santagostino, 2007).

Os inibidores são considerados uma complicação grave e, como tal, deve-se proceder ao doseamento rigoroso do nível do inibidor. Na maioria dos casos, inicia-se a terapêutica com elevadas concentrações de factores, caso não resulte, utiliza-se a indução de tolerância imunológica (ITI) e, de seguida, os “agentes *bypass*” (Baxter, 2014; Dimichele et al., 2007).

O objectivo da ITI é administrar factor em doses bastante elevadas, o que neutraliza os inibidores, pois o sistema está saturado com factor administrado previamente, permitindo que o sistema imunológico não reaja contra o factor administrado. A administração destas doses de factor permite que o sistema imunológico reconheça o factor sem que o rejeite, isto é, sem que haja uma reacção antigénio-anticorpo. Desta forma, é possível administrar factor sem que o organismo rejeite a terapêutica. É certo que a ITI pode demorar meses ou anos a responder, pois é difícil neutralizar os inibidores, o que torna o tratamento mais moroso. Contudo, na maioria dos casos, a ITI é realizada com sucesso (Baxter, 2014).

Além da ITI, os hemofílicos são tratados com os chamados “agentes *bypass*”. Os “agentes *bypass*” vão para a corrente sanguínea e cercam os inibidores que estão bloqueados pelo sistema imunitário, o que controla as necessidades de FVIII e FIX (Baxter, 2014).

Os “agentes *bypass*” são utilizados no tratamento e na profilaxia de hemorragias graves, nomeadamente na hemofilia A e na hemofilia B (Coppola et al., 2013; Huth-Kühne et al., 2009).

Actualmente, no mercado estão disponíveis dois “agentes *bypass*”, sendo eles o rFVIIa que é um produto sintético e o complexo de protrombina (Baxter, 2014; Dimichele et al., 2007). Como tal, o FVII, que é um “agente *bypass*”, tem bastante relevância no tratamento da hemofilia quando há produção de inibidores (Agarwal & Patnaik, 2005; Clevenger & Mallett, 2014; Roberts et al., 2004).

O tempo de semi-vida do rFVIIa é de 2,96 e 2,3, em utentes com diminuição do FVII e hemofilia, respectivamente. Além disso, a administração em bólus parece apresentar melhores resultados do que a administração por perfusão contínua (Bartosh et al., 2013). Os “agentes *bypass*” são caros e não estão disponíveis em todos os países. O Feiba®, da Baxter, disponível em Portugal, tem actividade de “*bypass*” do inibidor do FVIII está disponível em Portugal com duas dosagens, a 500 UI/20ml e a 1000 UI/20ml. A primeira contém 500 UI e a segunda contém 1000 UI de actividade de “*bypass*” do inibidor do FVIII em 200 – 600 mg de proteína plasmática humana. Esta preparação tem incorporado FII, FIX e FX inactivados e FVII activado. Também, contém o antigénio do FVIII (FVIII C-Ag) (RCM, 2013c).

O Feiba® está indicado no tratamento e na profilaxia da hemorragia em doentes com hemofilia A com inibidores do FVIII e em doentes com hemofilia B com inibidores do FIX. Também, está indicado no tratamento e profilaxia da hemorragia em doentes não hemofílicos com inibidores adquiridos do FVIII e do FIX (RCM, 2013c).

No caso de hemorragias nas articulações, músculos ou tecidos moles espontâneas recomenda-se 50 – 75 UI/kg, podendo ir até 100 UI/kg, de 12 em 12 horas, até haver melhoras clínicas. Em hemorragias da membrana mucosa deve-se administrar 50 UI/kg de peso, de 6 em 6 horas, também pode aumentar-se para 100 UI/kg, nunca excedendo as 200 UI/kg de peso. Noutras hemorragias graves (por exemplo, do SNC) é aconselhada uma dose de 100 UI/kg, de 12 em 12 horas. Em cirurgias devem ser administradas 50 – 100 UI/kg, em intervalos superiores a 6 horas. Como profilaxia da hemorragia em doentes com título de inibidores alto e com hemorragias frequentes, onde falhou a ITI, recomendam-se 70 – 100 UI/kg dia sim, dia não. Na profilaxia da hemorragia em doentes com título de inibidor alto, com ITI implementada, recomendam-se 50 – 100 UI/kg de peso corporal, duas vezes ao dia (RCM, 2013c).

Esta formulação deve ser conservada a temperaturas inferiores a 25 °C e não pode ser congelada. Após reconstituição tem validade de 3 horas e em embalagem fechada de 2 anos (INFARMED, 2006, 2014b).

Em Portugal estão disponíveis duas formulações com actividade “*bypass*” (Tabela 3).

Tabela 3 – Dosagens disponíveis em Portugal de “agentes *bypass*” e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Factores de coagulação do sangue (agentes “ <i>bypass</i> ”)	Pó e solvente para solução injectável	500 UI/20 ml
		1000 UI/20ml

3.2.2.7.2. Eptacog alfa

O eptacog alfa (activado) é também conhecido como factor de coagulação VIIa recombinante e mostrou-se eficaz durante procedimentos cirúrgicos em doentes hemofílicos que tenham desenvolvido inibidores (Croom & McCormack, 2008). O FVII actua directamente sobre o FX, independentemente do FVIII e FIX (EMA, 2009).

O eptacog alfa é obtido pela tecnologia do DNA recombinante e não do sangue humano, o que reduz o risco de transmissão de agentes infecciosos. Contudo, permanece o risco de eventos tromboembólicos (Croom & McCormack, 2008).

O eptacog alfa encontra-se disponível em Portugal, intitulado de NovoSeven® (Tabela 4). O NovoSeven® é formado por um pó e um solvente que se misturam e originam uma solução injectável (INFARMED, 2006).

O NovoSeven® é utilizado no tratamento e na profilaxia de crises hemorrágicas, como por exemplo, em indivíduos com hemofilia congénita com desenvolvimento de inibidores do FVIII ou FIX, com hemofilia adquirida, com deficiência congénita de FVII e com Trombastenia de Glanzmann que não podem ser tratados com transfusão de plaquetas (Croom & McCormack, 2008; EMA, 2009).

Em hemofílicos devem ser administradas 90 µg/kg, repetindo de 2 em 2 ou 3 em 3 horas, até que a hemorragia esteja controlada. Em crianças pode ser necessário aumentar a dose. Caso se trate de um episódio hemorrágico leve a moderado, em adultos, pode-se administrar 270 µg/kg, numa dose única. Em indivíduos com deficiência de FVII a dose deve ser entre 15 a 30 µg/kg, de 4 em 4 ou 6 em 6 horas, até parar a hemorragia. No caso da Trombastenia de Glanzmann são necessários 90 µg/kg, a cada duas horas, no mínimo três doses (EMA, 2009).

Os efeitos adversos não são muito comuns, mas podem surgir episódios tromboembólicos venosos, *rash* cutâneo, prurido, urticária, baixa resposta ao tratamento ou febre. O eptacog alfa não deve ser administrado a pessoas hipersensíveis a esta

substância, nem a pessoas alérgicas às proteínas de rato, de hamster ou de vaca (EMA, 2009).

A embalagem fechada tem um prazo de validade de 3 anos, conserva-se a temperaturas inferiores a 25 °C (não congelar) e ao abrigo da luz. A solução reconstituída tem um prazo de validade de 6 horas e deve ser conservada a uma temperatura inferior a 25 °C. Para se conservar durante 24 horas deve ser armazenada entre 2 a 8 °C (EMA, 2009).

Tabela 4 – Dosagens disponíveis em Portugal de eptacog alfa (activado) e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Eptacog alfa (activado)	Pó e solvente para solução injectável	100 KUI/2 ml
		120 KUI/4.3 ml
		240 KUI/8.5 ml
		250 KUI/5 ml
		400 KUI/8 ml
		50 KUI/1.1 ml
		60 KUI/2.2 ml

3.2.2.8. Factor VIII da coagulação humana

O factor VIII (FVIII) é uma glucoproteína termolábil, produzida nas células endoteliais, com 1200000 daltons de peso molecular. Está presente na via intrínseca da cascata de coagulação e funciona como co-factor do FIXa (Freitas et al., 2014).

O FVIII tem um tempo de semi-vida de aproximadamente, 8 a 12 horas, sendo que, na ausência de inibidores, é administrada 1 UI/kg de peso corporal. O concentrado de FVIII é administrado por via intravenosa e aumenta os níveis plasmáticos de FVIII até 2 UI/dl (Srivastava et al., 2012). O gene que codifica o FVIII encontra-se no braço longo do cromossoma X (Xq28). O FVIII é sintetizado no fígado na forma de 2351 aminoácido e é precursor da cadeia glicoproteica com os domínios A1-A2-B-A3-C1-C2 (Sakurai & Takeda, 2014).

O FVIII é também denominado factor antihemofílico A. A hemofilia A é uma doença hemorrágica hereditária recessiva, ligada ao cromossoma X, causada pela carência ou ausência de FVIII (Freitas et al., 2014; Laurie et al., 2010; Matsui et al., 2014; Shapiro, 2007). Esta patologia afecta, aproximadamente, 400000 pessoas no Mundo inteiro, sendo que 1 em 5000 homens têm a patologia. Já a hemofilia B, é menos comum (Freitas et al., 2014; Scott & Lozier, 2012).

Na molécula do FVIII estão definidas três etapas, a de acção procoagulante (FVIII-C), a de reacção imunitária (FVIII-Ag) e a fracção responsável pela adesão e agregação plaquetar presente na doença de von Willebrand (FVIII-vW) (Casas et al., 1994).

As hemorragias em doentes hemofílicos podem surgir na pele, nos tecidos moles, nos músculos, nas articulações ou nas mucosas (Abt, Streiff, Gocke, Kickler, & Lanzkron, 2014). A hemorragia é considerada grave quando os níveis de FVIII são menores que 0,01-0,02 UI/ml (EMA, 2004c).

No diagnóstico da hemofilia A devem ser doseados o TP e o TTPa. Normalmente, o TP encontra-se normal e o TTPa encontra-se elevado. Sendo assim, com o TTPa elevado deve-se colocar a hipótese de ser um doente hemofílico. Este diagnóstico é confirmado com o auxílio do Ensaio Bethesda que consegue detectar os inibidores em baixas concentrações (Abt et al., 2014). Por vezes não é possível detectar inibidores do FVIII. Este facto pode ser proveniente da presença de anticorpos anti-fvW que, por sua vez, se liga ao FVIII, protegendo-o (Brodde & Kehrel, 2010).

Os inibidores do FVIII são os anticorpos neutralizantes mais conhecidos no tratamento de doentes com hemofilia A, o que faz com que o tratamento se torne ineficaz (Franchini, 2010). Através do Ensaio Bethesda, que quantifica os inibidores, foi possível perceber que 20 a 55% destes inibidores desaparecem espontaneamente, sem qualquer intervenção (inibidores transitórios). Sendo assim, os inibidores podem ser divididos em duas categorias, os inibidores de baixo título (< 50 unidades de Bethesda (BU)) e os inibidores de alto título (≥ 50 BU) (Shapiro, 2007). Uma unidade Bethesda é definida como a “quantidade de anticorpo que irá inibir 50% da actividade de FVIII de plasma humano médio fresco pós-incubação, durante 2 horas, a 37 °C” (RCM, 2013c).

Os inibidores tipo I desenvolvidos nos doentes submetidos à terapêutica de substituição de plasma são classificados como sendo uma cinética de primeira ordem, ou seja, a inactivação do FVIII é feita de forma constante (cinética linear), o que permite a inactivação do FVIII em grandes concentrações. Já os inibidores tipo II, seguem uma cinética não-linear, sendo que inicialmente a fase de inactivação é bastante rápida, havendo depois uma redução constante na produção de inibidores (Sakurai & Takeda, 2014).

O FVIII está indicado na terapêutica e na profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A. Comercialmente, existem formulações de FVIII sozinho ou com o fvW associado (RCM, 2011b, 2013d).

A dose do concentrado de FVIII depende da idade e do grau de hemorragia que o doente apresenta. Para calcular a dose necessária de FVIII recorre-se a uma fórmula empírica, que se baseia no facto de 1 UI de FVIII/kg aumentar a actividade do FVIII em 1 a 2%, relativamente à actividade normal. A fórmula é a seguinte:

$$\text{FVIII necessário (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento de FVIII desejado (\% ou UI/dl)} \times 0,5$$

Durante a terapêutica, devem-se determinar os níveis de FVIII, nomeadamente nas intervenções cirúrgicas. Na profilaxia em doentes com hemofilia A, as doses variam entre 20 e 40 UI/kg, de 2 em 2 ou 3 em 3 dias. Nos jovens, pode ser necessário aumentar a dose ou reduzir o tempo entre as administrações (RCM, 2011b, 2013d; Scott & Lozier, 2012).

Em Portugal, o FVIII é comercializado como uma solução injectável ou para perfusão (Tabela 5). Com a administração de FVIII podem surgir pápulas, angioedema, sensação de queimadura, ardor no local da perfusão, arrepios, rubor, cefaleias, letargia, náuseas, agitação, taquicardia, formigueiro, vômitos, urticária generalizada, sensação de contração pré-cordial, sibilos e hipotensão. Em casos graves, podem desenvolver anafilaxia grave ou choque anafilático. Existe uma tabela padrão onde estão descritas as orientações necessárias relativamente à dose a administrar (Anexo 4) (RCM, 2011b, 2013d).

Os concentrados de FVIII não podem ser conservados acima de 25 °C, não podem ser congelados e devem estar dentro da caixa para proteger da luz. Após reconstituição deve ser utilizado imediatamente, pois não pode ser recolocado no frigorífico (RCM, 2011b, 2013d).

Durante o prazo de validade, o produto pode ser mantido à temperatura ambiente. Contudo, para prazos de validade maiores tem de estar entre 2 e 8 °C. Os prazos de validade do produto variam consoante o fabricante (INFARMED, 2006, 2014b).

Tabela 5 – Dosagens disponíveis em Portugal de factor VIII da coagulação humana e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Factor VIII da coagulação humana	Pó e solvente para solução injectável (ou para perfusão)	25 UI/ml
		50 UI/ml
		100 UI/ml

Os hemofílicos necessitam de tratamento profilático ao longo de toda a vida, logo, a inovação da terapia genética pode trazer grande vantagem para esta patologia, de modo a manter os níveis de FVIII constantes durante mais tempo e diminuir o risco de produção de inibidores (Freitas et al., 2014). Assim como, melhorar a qualidade de vida dos hemofílicos e aumentar a adesão à terapêutica (Shapiro, 2007).

O tratamento desta patologia consiste na administração intravenosa de derivados do plasma ou FVIII obtido pela tecnologia DNA recombinante. O factor VIII recombinante (FVIIIr) permite administrar o FVIII com maior segurança e aumentar a qualidade de vida dos hemofílicos, não havendo risco de transmissão viral (Franchini, 2010; Matsui et al., 2014).

Na indústria farmacêutica, o FVIIIr é produzido através de linhagens de células de murino, nomeadamente células do ovário de hamster chinês (CHO) e BHK. Actualmente, têm sido estudadas alternativas para a produção de FVIIIr, sobretudo a utilização de células humanas com capacidade de realizar modificações pós-traducionais. O objectivo seria produzir FVIIIr o mais semelhante ao que o corpo humano produz e reduzir o risco inerente a esta terapêutica, que é a produção de anticorpos inibidores (Freitas et al., 2014).

3.2.2.8.1. Octocog alfa

O octocog alfa é um factor anti-hemolítico recombinante utilizado no tratamento da hemofilia A. Em Portugal estão disponíveis três formulações com octocog alfa, o ADVATE®, o Helixate NexGen® e o Kogenate® (Tabela 6) (INFARMED, 2006). Todas elas são terapêuticas promissoras, com eficácia a longo prazo e um bom padrão de segurança em doentes com hemofilia moderada a grave. Contudo, os efeitos adversos podem surgir, tais como, enxaqueca leve a moderada, disgeusia e aumento dos valores hepáticos (Shapiro, 2007).

O ADVATE®, da Baxter A.G., é sintetizado a partir de CHO e o Helixate NexGen®, da Bayer Pharma A.G., é obtido por tecnologia recombinante, mas o gene do FVIII é clonado em células BHK. Ambos não contêm fvW em doses farmacológicas e, como tal, não está indicado na doença de von Willebrand. O Kogenate®, da Bayer Pharma A.G., é um FVIIIr clonado em BHK, purificado e formulado sem a adição de albumina humana como estabilizador, tal como, o Helixate NexGen®. Isto foi possível através do desenvolvimento de novas técnicas de purificação, tais como, a inactivação viral com a

técnica solvente/detergente e uma nova formulação com sacarose (EMA, 2004a, 2004b, 2005a).

Todos os produtos são estáveis, em embalagem fechada, durante aproximadamente 2 anos (conforme a preparação), a uma temperatura entre 2 e 8 °C ou cerca de 2/3 meses a temperaturas inferiores a 25 °C. O produto não pode ser congelado e deve ser protegido da luz (INFARMED, 2006, 2014b).

Tabela 6 – Dosagens disponíveis em Portugal de octocog alfa e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Octocog alfa	Pó e solvente para solução injectável	50 UI/ml
		100 UI/ml
		125 UI/ml
		200 UI/ml
		250 UI/ml
		300 UI/ml
		400 UI/ml
		500 UI/ml
		600 UI/ml
		750 UI/ml

3.2.2.8.2. Moroctocog alfa

O moroctocog alfa também é um FVIIIr, utilizado no tratamento e na profilaxia da hemofilia A, que surgiu com o intuito de reduzir o risco de transmissão de infecções virais. O desenvolvimento de inibidores tem sido baixo, sendo a maioria falsos-positivos (Windyga et al., 2010).

O ReFacto AF®, da Pfizer, Ltd., é a única formulação disponível em Portugal com moroctocog alfa (Tabela 7) (INFARMED, 2006). O ReFacto AF® é produzido através de uma linhagem de células geneticamente modificadas do CHO (EMA, 2004c).

Esta formulação é apresentada na forma de pó e solvente para solução injectável onde a substância activa é um pó liofilizado estéril para injeção intravenosa e deve ser armazenada, em embalagem fechada, a uma temperatura entre 2 a 8 °C, com um prazo de validade de, aproximadamente, 2 anos (varia consoante a formulação) ou a uma temperatura inferior a 25 °C para um prazo de validade mais curto (aproximadamente, 3 meses). Caso a solução seja reconstituída tem, aproximadamente, 3 horas de prazo de validade e deve estar a temperaturas inferiores a 25 °C. Além disso, não se pode congelar e deve ser conservada ao abrigo da luz (INFARMED, 2006, 2014b).

Tabela 7 – Dosagens disponíveis em Portugal de moroctocog alfa e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Moroctocog alfa	Pó e solvente para solução injectável (em seringa pré-cheia)	62,5 UI/ml
		125 UI/ml
		250 UI/ml
		500 UI/ml
		750 UI/ml

3.2.2.8.3. Simoctocog alfa

O simoctocog alfa comercializado em Portugal intitula-se de Nuwiiq®, da Octapharma AB (Tabela 8) (EMA, 2014; INFARMED, 2006).

O Nuwiiq® é um factor de coagulação sanguínea VIII recombinante, utilizado no tratamento e na profilaxia da hemofilia A, permitindo a correcção temporária das hemorragias (EMA, 2014). Esta formulação deve ser conservada entre 2 e 8 °C, durante 2 anos, em embalagem fechada (INFARMED, 2006, 2014b).

Tabela 8 – Dosagens disponíveis em Portugal de simoctocog alfa e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Simoctocog alfa	Pó e solvente para solução injectável	100 UI/ml
		200 UI/ml
		400 UI/ml
		800 UI/ml

3.2.2.8.4. Turoctocog alfa

O turoctocog alfa tem demonstrado eficácia no tratamento e na profilaxia de hemorragias da hemofilia A (Santagostino, Lentz, Busk, Regnault, & Iorio, 2014).

O NovoEight®, da Novo Nordisk, A/S, é a única formulação comercializada em Portugal (Tabela 9). O NovoEight® é produzido a partir de CHO, com o meio de cultura isento de componentes de origem animal. O turoctocog alfa não tem conservantes e é reconstituído com uma solução de cloreto de sódio a 0,9%, para administrar por via intravenosa. Num estudo verificou-se que os parâmetros farmacocinéticos para o NovoEight® e para o ADVATE® são semelhantes no tratamento e profilaxia da deficiência de FVIII (EMA, 2013).

Esta formulação deve ser guardada numa embalagem fechada durante 2 anos, entre 2 a 8 °C ou durante 6 meses, a menos de 30 °C. Após reconstituição tem validade de 24 horas, entre 2 a 8 °C e 4 horas a menos de 30 °C (INFARMED, 2006, 2014b).

Tabela 9 – Dosagens disponíveis em Portugal de turoctocog alfa e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Turoctocog alfa	Pó e solvente para solução injectável	62,5 UI/ml
		125 UI/ml
		250 UI/ml
		375 UI/ml
		500 UI/ml
		750 UI/ml

3.2.2.9. Factor de von Willebrand humano

A doença de von Willebrand (vW) é uma doença hereditária autossómica dominante (mutação no cromossoma 12), causada pela diminuição do factor de von Willebrand humano (fvW). Define-se pelo aumento do tempo de hemorragia (sobretudo a nível das mucosas e dos tecidos moles), níveis baixos de FVIII-C, FVIII-Ag e FVIII-vW. Na hemofilia os níveis de FVIII-Ag e FVIII-vW são normais, somente os de FVIII-C estão reduzidos. Sendo assim, a doença de von Willebrand provoca alterações na via intrínseca da cascata de coagulação e na adesão plaquetária (Casas et al., 1994; Mannucci, Franchini, Castaman, & Federici, 2009).

O fvW está indicado no tratamento e na profilaxia de hemorragias na doença de von Willebrand juntamente com Desmopressina, pois em monoterapia é ineficaz.

A Desmopressina é um análogo da vasopressina e foi desenvolvida como um agente antidiurético (hormona antidiurética). Mais tarde, percebeu-se que tinha um papel elementar na hemostase primária em doentes com distúrbios hemorrágicos e doenças congénitas. A Desmopressina aumenta as concentrações plasmáticas de FVIII e de fvW, através da secreção de FVIII das células sinusoidais do fígado e de fvW das células endoteliais (corpos de Weibel-Palade) (Schulman, 1999).

A administração do fvW (Tabela 10) permite corrigir os níveis de fvW endógeno em doente com deficiência deste factor e restabelecer a adesão plaquetária ao subendotélio vascular no local da lesão. Após administração intravenosa, liga-se ao FVIII endógeno

evitando a sua degradação e assim, restabelece os níveis de FVIII-C. Para normalizar os níveis de FVIII são necessárias 6 a 12 horas (RCM, 2014e).

O tempo de semi-vida do fvW varia entre 8 a 14 horas, atingindo o pico máximo após 30 minutos e 1 hora. A administração de uma injeção única de fvW só permite atingir o valor máximo de FVIII-C após 6 a 12 horas, pelo que não consegue de imediato chegar ao valor ideal. Como tal, em situações mais graves é necessário administrar FVIII numa primeira injeção de fvW (RCM, 2014e).

A agregação plaquetária induzida pela Ristocetina poderá ser normal ou reduzida. Sabe-se que 1 UI/kg de fvW consegue aumentar o nível de fvW-RCo (co-factor de Ristocetina) em 0,02 UI/ml. Normalmente, devem ser atingidos mais de 0,6 UI/ml de fvW-RCo e mais de 0,4 UI/ml de FVIII-C, caso não se atinjam estes valores, não é possível alcançar a hemostase (RCM, 2014e).

A primeira dose de fvW a administrar deve estar entre 40 e 80 UI/kg, juntamente com FVIII em situações hemorrágicas graves (RCM, 2014e).

Em situações graves da doença de vW desenvolvem-se frequentemente hemartroses (sangramento dentro do espaço articular) e, como tal, é importante tratar estes doentes profilacticamente (Mannucci et al., 2009).

No caso de cirurgia deve-se tentar manter os valores de fvW e a administração é feita 1 hora antes da intervenção. Se for uma cirurgia electiva, deve-se iniciar o tratamento 12 a 24 horas antes e deve-se repetir 1 hora antes da intervenção. A administração de FVIII não é necessária se os valores de FVIII-C atingirem 0,4 UI/ml antes da cirurgia. Caso haja necessidade de administração de injeções subsequentes, a dose deve manter-se entre as 40 e 80 UI/kg por dia, em 1 ou 2 injeções diárias, durante 1 ou mais dias. Em doentes com hemorragia activa deve-se administrar FVIII associado ao fvW. Na profilaxia a longo prazo a dose a administrar deve estar entre 40 e 60 UI/kg, duas a três vezes por semana. A administração é por via intravenosa, num débito máximo de 4 ml/minuto (RCM, 2014e).

Quando a administração de fvW está associada com FVIII, os níveis séricos de FVIII-C devem ser monitorizados, pois há o risco deste valor estar demasiado elevado, podendo potenciar eventos trombóticos. Assim, com a administração de fvW é importante recorrer à profilaxia contra tromboembolismos venosos e respectiva monitorização laboratorial. Também, os doentes com doença de von Willebrand podem desenvolver inibidores com a administração de fvW (RCM, 2014e).

Os efeitos adversos são perturbações do foro psiquiátrico (irrequietude), doenças do sistema nervoso (cefaleias, formigueiros e letargia), cardiopatias (taquicardia), vasculopatias (hipotensão e rubores), doenças respiratórias, torácicas e do mediastino (sibilos), doenças gastrointestinais (náuseas e vômitos), afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos (angioedema, urticária generalizada e urticária), perturbações gerais e alterações no local de administração (sensação de ardor e de picadas no local da perfusão, arrepios, opressão torácica e febre) (RCM, 2014e).

O prazo de validade desta formulação são 3 anos e não pode ser conservada acima de 25 °C (não congelar). Além disso, também deve estar na embalagem de origem para proteger da luz. Após a reconstituição do produto este tem validade de 24 horas, a uma temperatura de 25 °C, em condições de assepsia devidamente validadas (RCM, 2014e).

Tabela 10 – Dosagem disponível em Portugal de factor de von Willebrand e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Factor de von Willebrand humano	Pó e solvente para solução injectável	100 UI/ml

O complexo FVIII-fvW (Tabela 11) consiste em duas moléculas distintas fisiologicamente. Quando o FVIII é administrado por perfusão, ele une-se ao fvW que está em circulação. Os heterodímeros do FVIII têm sítios de ligação ao fvW que o protege da inactivação e permite a formação de um complexo estável (Sakurai & Takeda, 2014). A formação do complexo fvW-FVIII mostra que existe uma grande dependência dos dois factores (Shiltagh et al., 2014).

Aquando da administração de fvW é necessário perceber que os concentrados vêm complexados com FVIII (complexo fvW-FVIII). Como tal, após a administração de fvW deve-se ter em atenção a concentração plasmática de FVIII, pois há acumulação exógena de FVIII, após várias administrações. É importante que no rótulo venha identificada a presença de FVIII para utilização correcta do produto. Após a administração deste complexo, os níveis endógenos de FVIII atingem uma concentração máxima, no espaço de 6 a 8 horas (Mannucci et al., 2009).

Tabela 11 – Dosagens disponíveis em Portugal de factor VIII e de factor de von Willebrand e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem de FVIII + Dosagem de fvW
Factor VIII da coagulação humana + Factor de von Willebrand humano	Pó e solvente para solução injectável	90 UI/ml + 80 UI/ml
		100 UI/ml + 100 UI/ml
		50 UI/ml + 120 UI/ml
		250 UI + 120 UI/ml
		500 UI + 120 UI/ml
		1000 UI + 160 UI/ml
		100 UI/ml + 240 UI/ml
		100 UI/ml + 260 UI/ml

3.2.2.10. Factor IX da coagulação humana

O factor IX (FIX) é uma proteína de 55000 daltons de peso molecular, sintetizada no fígado, vitamina K– dependente, estável ao calor, tem um tempo de semi-vida entre 15 a 30 horas e a sua concentração plasmática são 0,3 – 0,5 mg/dl (Casas et al., 1994).

O uso de FIX está indicado no tratamento da hemofilia B e na deficiência adquirida de FIX. O esquema posológico depende da gravidade da disfunção hemostática, o local e a extensão da hemorragia. Por norma, não é necessária mais do que uma administração diária (RCM, 2007a, 2011a).

A hemofilia B (doença de Christmas) é o segundo tipo mais comum de hemofilia e é causada por deficiência de FIX (M.-H. Lee, Lin, Tu, & Yen, 2014). É uma doença hereditária, autossómica recessiva ligada ao cromossoma X e a mutação localiza-se no Xq27.1-q27, que determina a ausência ou diminuição do FIX, essencial à coagulação sanguínea (Castaldo et al., 2003).

Em doentes hemofílicos a formação de trombina é mais demorada, o que significa uma grande probabilidade de hemorragia num ferimento ligeiro (hemofilia moderada a grave), mesmo com terapêutica profiláctica instituída. A hemofilia leve, dificilmente é detectável, excepto em caso de hemorragia em cirurgia ou ferida com alguma importância clínica. No entanto, o aparecimento de hemorragia nas articulações e nos músculos é comum neste tipo de patologia (Cancio et al., 2013).

As hemorragias na hemofilia B dependem da idade do indivíduo e do grau da hemorragia. A hemofilia B grave apresenta níveis de FIX menor ou igual a 1 UI/dl, na

hemofilia moderada os valores estão entre 1 e 5 UI/dl e na hemofilia ligeira estão entre 5 e 30 UI/dl (EMA, 2005b).

O FIX da coagulação humana, comercializado em Portugal (Tabela12), apresenta como forma farmacêutica um pó e um solvente para solução injectável. O pó é dissolvido no solvente e a solução obtida é injectada ou infundida lentamente por via intravenosa.

Para calcular a dose de FIX a administrar deve ser feito um cálculo que tem por base a verificação empírica, isto é, 1 UI de FIX/kg peso corporal, aumenta a actividade do FIX em 0,8%. Sendo assim, a fórmula utilizada para realizar este cálculo é a seguinte:

$$\text{FIX necessário (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento de FIX desejado (\% ou UI/dl)} \times 1,2$$

Para facilitar a leitura, existe uma tabela (Anexo 5) onde se pode verificar a actividade plasmática do FIX, de modo a verificar se este valor não está abaixo da % do valor normal (RCM, 2007a, 2011a).

Cada doente tem uma resposta à terapêutica diferente dependendo do tempo de semi-vida (aproximadamente, 17 horas). Após a administração intravenosa, o pico de concentração é alcançado após 10 a 30 minutos. Durante o tratamento deve-se monitorizar os níveis de FIX de modo a controlar a dose e a frequência de administração (RCM, 2007a, 2011a).

As doses profiláticas de FIX encontram-se entre 20 e 40 UI/kg, com intervalos de 3 a 4 dias. Em doentes mais jovens, pode ser necessário aumentar a dose ou diminuir os intervalos de administração. É importante ter em conta que não se devem administrar doses superiores a 100 UI/kg/dia. Também para o FIX, os inibidores devem ser doseados, caso não se verifique efeito terapêutico suficiente com a administração de FIX. Para tal, deve realizar-se o Ensaio Bethesda para quantificar os níveis de inibidores plasmáticos (RCM, 2007a, 2011a).

Com a administração de FIX, podem surgir efeitos adversos, tais como, cardiopatias (taquicardia e EAM), doenças gastrointestinais (náuseas e vômitos), perturbações gerais e alterações no local de administração (sensação de queimadura no local da perfusão, dor aguda no local, sensação de frio e opressão torácica), doenças do sistema nervoso (formigueiro, dor de cabeça, agitação, zumbidos, cefaleias e letargia), perturbações do foro psiquiátrico (agitação), doenças respiratórias, torácicas e do mediastino (respiração ofegante), afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos (angioedema e urticária), vasculopatias (rubor, embolismo pulmonar, trombose venosa, episódios tromboembólicos e hipotensão) e doenças renais e urinárias (Síndrome nefrótico). Os

doentes com terapêutica implementada de FIX devem ser vigiados relativamente a sintomas de CID ou trombose. Assim como, especial atenção em indivíduos com história de doença coronária, EAM, doença hepática ou outras situações tromboembólicas (RCM, 2007a, 2011a).

O prazo de validade varia em conformidade com a formulação e consoante as necessidades de consumo. O produto deve ser conservado no frigorífico, entre 2 e 8 °C, e não se pode congelar. Deve se conservado dentro da embalagem para proteger o conteúdo da luz. Este produto pode ser conservado a temperaturas inferiores a 25 °C, durante períodos mais pequenos. Como tal, é importante registar na embalagem a data de armazenamento a temperaturas inferiores a 25 °C. Após estar guardado a estas temperaturas, não pode voltar para o frigorífico, pelo que se deve rejeitar (INFARMED, 2006, 2014b).

Tabela 12 – Dosagens disponíveis em Portugal de factor IX da coagulação humana e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Factor IX da coagulação humana	Pó e solvente para solução injectável (ou para perfusão)	40 UI/ml
		50 UI/ml
		100 UI/ml
		120 UI/ml

A terapia genética é uma alternativa bastante eficiente nestes doentes, uma vez que existem pequenas quantidades de proteína no plasma. Esta terapêutica é facilmente monitorizada e a administração destes factores de coagulação têm reduzido drasticamente as histórias de hemorragias (Cancio et al., 2013).

A terapia genética está a ser desenvolvida com o objectivo de aumentar o tempo de semi-vida dos factores de coagulação, a possibilidade de administração oral em vez de intravenosa, arranjar uma terapêutica alternativa aquando do desenvolvimento de inibidores e para reduzir as lesões articulares (Scott & Lozier, 2012).

3.2.2.10.1. Nonacog alfa

O nonacog alfa é um FIX recombinante (FIXr), está indicado no controlo de episódios hemorrágicos e na profilaxia de rotina ou cirúrgica em doentes com hemofilia B. O nonacog alfa apresenta uma sequência de aminoácidos semelhante à do FIX derivado do plasma humano. O FIXr é uma glicoproteína secretada por engenharia genética, através

das CHO. Durante a produção do nonacog alfa não são utilizadas proteínas de origem humana ou animal, de modo a evitar a contaminação por agentes infecciosos (Berntorp et al., 2012).

O Benefix®, da Wyeth Europe, Ltd., é a única formulação disponível em Portugal (Tabela 13) com nonacog alfa (EMA, 2005b; INFARMED, 2006).

O Benefix® é composto por um pó liofilizado para reconstituição com água estéril para injectáveis, isento de pirogénios e a administração do produto é feita por via intravenosa. A dosagem de FIXr é calculada de forma empírica, onde 1 UI/kg de peso corporal aumenta a actividade do FIX no plasma em 0,7 UI/dl (EMA, 2005b).

A administração desta formulação ainda acarreta alguns problemas, tais como, o desenvolvimento de inibidores, o risco de formação de trombos (sobretudo, em cirurgias ortopédicas), a aglutinação dos glóbulos vermelhos e reacções alérgicas ou anafilácticas (Berntorp et al., 2012).

Esta formulação fechada é estável entre 2 e 8 °C, durante 2 – 3 anos e a 25 °C, durante 1 mês. Após reconstituição é estável durante 3 horas, a 25 °C (INFARMED, 2006, 2014b).

Tabela 13 – Dosagens disponíveis em Portugal de nonacog alfa e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Nonacog alfa	Pó e solvente para solução injectável	50 UI/ml
		100 UI/ml
		200 UI/ml
		400 UI/ml
		600 UI/ml

3.2.2.11. Factor X da coagulação humana

O factor X (FX) é uma glicoproteína com 58000 daltons, sintetizado no fígado, vitamina K– dependente, com tempo de semi-vida de 45 – 75 horas e uma concentração plasmática de 1 – 3 mg/dl. O FX pode ser activado pela via extrínseca, através do FVII juntamente com a tromboplastina tecidular ou pela via intrínseca, através do complexo formado por FIXa, FVIII e Ca^{2+} (Casas et al., 1994).

3.2.2.12. Factor XI da coagulação humana

O factor XI (FXI) é uma proteína de síntese hepática, com 160000 daltons de peso molecular e tem um tempo de semi-vida de 45 – 100 horas (Casas et al., 1994).

A hemofilia C, caracterizada pela diminuição de FXI, é uma alteração genética que se localiza no cromossoma 4 (4q35), mas não está ligada ao sexo, como no caso da hemofilia A e B. Este tipo de hemofilia pode afectar ambos os sexos e tanto um homozigótico como um heterozigótico apresentam os níveis plasmáticos de FXI baixos. Esta mutação genética resulta na alteração da tirosina pela cisteína, o que caracteriza a presença desta patologia. Para se considerar que há um défice dos níveis de FXI, este deve estar abaixo de 20 UI/dl (Kiliç, Içagasioglu, Güven, & Berber, 2014).

Na maioria dos casos, a hemofilia C não é diagnosticada, somente quando os doentes têm hemorragias graves ou quando submetidos a procedimentos cirúrgicos. Esta patologia não é muito conhecida, por não ser necessário implementar uma terapêutica. A terapêutica é apenas necessária em situações pontuais, tais como, cirurgias. Caso seja necessário é administrado PFC (Holtan, Kongsgaard, & Brosstad, 2008).

3.2.2.13. Factor XII da coagulação humana

O factor XII (FXII) ou factor de contacto é uma glicoproteína com 80000 daltons e tem um tempo de semi-vida de 60 horas. O FXII pode ser activado (FXIIa) na presença de calicreína, tripsina e plasmina (Casas et al., 1994).

A precalicreína é uma glicoproteína com 85000 daltons, com síntese hepática e com uma concentração plasmática de 0,5 mg/dl. Ela não é consumida no processo de coagulação sanguínea, tem actividade enzimática e está presente no sistema de activação dos factores de contacto, no início da cascata de coagulação (Casas et al., 1994).

3.2.2.14. Factor XIII da coagulação humana

O factor XIII (FXIII) é uma transglutaminase que circula no plasma como heterotetrâmero com duas sub-unidades A e duas sub-unidades B. O gene que codifica o FXIII tem duas sub-unidades e cada uma é encontrada em diferentes cromossomas. A sub-unidade A encontra-se no cromossoma 6p25-p24 e a sub-unidade B no 1q31-q32.1

(Fadoo, Merchant, & Rehman, 2013; Naderi et al., 2013). Tem 320000 daltons de peso molecular e um tempo de semi-vida de 3 – 5 dias (Casas et al., 1994).

O FXIII é convertido pela trombina em FXIII activado (FXIIIa), para depois actuar sobre a fibrina e potenciar a alteração conformacional. Esta reacção dá-se na presença de Ca^{2+} para que o FXIII perca a sub-unidade B (Casas et al., 1994; Naderi et al., 2013). No entanto, a sub-unidade B parece desempenhar um papel importante na regulação do FXIII, pois impede que a sub-unidade A esteja susceptível à proteólise (Saha, Aston, Low, & Kamboh, 2000).

O FXIII é o factor estabilizante da fibrina, pois é responsável pela formação da estrutura de um gel de fibrina (Saha et al., 2000). O FXIII actua no final da cascata de coagulação, onde forma uma rede proteica através de fortes ligações covalentes entre os monómeros de fibrina (Fadoo et al., 2013; Naderi et al., 2013). Quando os níveis de FXIII são baixos, a formação do coágulo mantém-se, mas degrada-se com maior facilidade através do sistema fibrinolítico. O FXIII é importante para que haja inibição da alfa-2-antiplasmina, que é responsável pela inibição da plasmina, impedindo assim a degradação do coágulo de fibrina (fibrinólise) (Saha et al., 2000).

A deficiência de FXIII afecta um em cada três milhões de pessoas no Mundo inteiro e é considerada uma doença hereditária autossómica recessiva rara que provoca graves crises hemorrágicas desde o nascimento. As manifestações clínicas da doença, incluem hemorragia em geral, hemorragia do cordão umbilical e intracraniana, atraso na cicatrização de feridas, abortos espontâneos recorrentes e hemorragia subcutânea (Fadoo et al., 2013; Naderi et al., 2013). O FXIII é fundamental na hemostase e, também, está envolvido na etiologia de doenças coronárias e da aterosclerose (Saha et al., 2000).

Os doentes com menos de 1 UI/dl de FXIII são considerados casos graves, pelo que é necessário implementar uma terapêutica adequada. Os doentes com níveis séricos de FXIII entre 1 – 4 UI/dl, também devem receber terapia de reposição. Acima de 5 UI/dl o risco de hemorragia é mínimo, pelo que não é necessário tratamento profiláctico. Os doentes com níveis plasmáticos entre 0,03 e 0,1 UI/ml não correm risco de hemorragia (Fadoo et al., 2013; Naderi et al., 2013).

Com o avanço da tecnologia do DNA recombinante é possível obter o FXIII recombinante (FXIIIr) purificado e apenas com a subunidade A, de modo a ficar semelhante ao FXIII humano (Inbal et al., 2012).

O Fibrogammin® (250 e 1250 UI), da CSL Behring, está indicado no tratamento e profilaxia de doentes adultos e pediátricos com deficiência congénita e adquirida de FXIII.

Neste momento, o concentrado de FXIII encontra-se em fase de implementação em 18 Estados Membros da União Europeia, incluindo Portugal. Contudo, a CSL Behring disponibiliza o concentrado de FXIII mediante pedido de AUE. O processo de registo europeu do concentrado de FXIII foi concluído pelo Estado Membro de Referência (Alemanha) em 11 de Fevereiro de 2014.

3.2.2.15. Cola de fibrina

A cola de fibrina é utilizada como agente hemostático e selante, pela sua aptidão para ligar tecidos lesados, minimizando a hemorragia (Spicer & Mikos, 2010). É uma cola biológica utilizada em cirurgias e em algumas coagulopatias, pois permite aumentar a hemostase e cicatrização dos vasos sanguíneos após a cirurgia. A utilização da cola de fibrina, em doentes pós-cirúrgicos com artroplastia total do joelho, é bastante eficaz no controlo da hemorragia, o que reduz a necessidade de transfusões de sangue (Sabatini et al., 2012; Spicer & Mikos, 2010).

A cola de fibrina é utilizada na reparação da sutura do nervo tibial posterior e tem a vantagem de ser feita a partir de um único dador, ter menor risco de transmissão viral, não haver risco de hemorragia e prevenção do choque anafilático (Erfanian et al., 2014).

A cola de fibrina pode substituir suturas ou agramos quando usado para fixação de enxertos de pele livre em queimaduras ou outras áreas lesadas. É especialmente útil, quando as suturas ou agramos não resultam em hematomas pós-cirúrgicos ou na formação de seroma (RCM, 2013b).

Os monómeros de fibrina agregam-se e formam o coágulo de fibrina. Assim, após a cicatrização da ferida, é induzida a actividade fibrinolítica pela plasmina que, decompõe a fibrina em produtos de degradação da fibrina. Esta degradação é inibida pela aprotinina, que é um antifibrinolítico, o que evita a degradação do coágulo antecipadamente (RCM, 2013b, 2013e).

A cola de fibrina é obtida por crioprecipitação ou por precipitação com etanol e é composta por uma solução de fibrinogénio e uma solução de trombina rica em Ca^{2+} . A

trombina cliva o fibrinogénio para obter fibrina e FXIII, os quais, por ligações cruzadas, formam o gel (Spicer & Mikos, 2010).

As colas de fibrina têm alguns efeitos adversos, como por exemplo, doenças do sistema imunitário (hipersensibilidade e reacções anafilácticas), cardiopatias (bradicardia e taquicardia), vasculopatias (hipotensão e hematoma), doenças respiratórias, torácicas e do mediastino (dispneia), doenças gastrointestinais (náuseas), afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos (urticária), perturbações gerais e alterações no local de administração (rubor, cicatrização debilitada, edema e pirexia) e, por fim, complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações (seroma).

A conservação deve ser feita a temperaturas inferiores a 25 °C, em embalagem fechada, e ao abrigo da luz. O Prazo de validade varia consoante a formulação (RCM, 2013b).

A associação 1 (Tabela 14) é constituída por aprotinina, cloreto de cálcio, fibrinogénio humano e trombina humana. As soluções associação 2 e 3 (Tabela 14) são formadas por aprotinina, FXIII (factor estabilizante da fibrina), cloreto de cálcio, fibrinogénio humano e trombina humana.

A associação 1 é uma cola de tecido para selar tecidos subcutâneos em cirurgia plástica, reconstrutiva e de queimados, como um substituto ou um auxiliar das suturas ou agrafos. Além disso, pode ser utilizada como auxiliar da hemostase nas superfícies do tecido subcutâneo (RCM, 2013b).

As associações 2 e 3 diferenciam-se da solução associação 1, pois têm adicionado FXIII. O FXIIIa é produzido através da acção da trombina e dos iões Ca^{2+} . Ele permite estabilizar o coágulo através das ligações cruzadas das fibras de fibrina (RCM, 2013e).

Tabela 14 – Dosagens disponíveis em Portugal de cola de fibrina e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Factores de coagulação do sangue	Cola para tecidos	Associação 1
		Associação 2
		Associação 3

3.2.2.16. Complexo de protrombina

O complexo de protrombina tem na sua composição o FII, FVII, FIX e FX (Kreuziger, Keenan, Morton, & Dries, 2014). Além dos factores II, VII, IX e X, estão presentes a

proteína C e a proteína S (Skerritt & Mannion, 2014). Em doentes medicados com Varfarina é provável que haja uma redução da produção de vários factores, tais como, II, VII, IX e X, pois ocorre inibição da vitamina K (Kreuziger et al., 2014).

O complexo de protrombina, tal como o rFVIIa, é considerado um agente “*bypass*” devido ao seu mecanismo alternativo para alcançar a hemostase (Coppola et al., 2013).

A administração de complexo de protrombina vai aumentar os níveis plasmáticos destes factores de coagulação (RCM, 2014a).

O complexo de protrombina veio substituir a utilização do PFC, pois são necessários grandes volumes de plasma para alcançar a hemostase. O complexo de protrombina é utilizado na correcção da coagulação sanguínea, nomeadamente no tratamento de hemorragias e na profilaxia cirúrgica, na reversão da Varfarina, na profilaxia e tratamento de hemorragias em pacientes com deficiências de FII e/ou FX congénita ou adquirida (Arnékian et al., 2012; Guirguis & Wood, 2010).

A vitamina K administrada concomitantemente com o concentrado de complexo de protrombina, tem demonstrado uma grande eficácia e segurança na coagulação sanguínea. No entanto, esta terapêutica pode aumentar o risco de AVC ou a formação de trombos, pela rápida reversão anticoagulante. Pode ainda ocorrer hipersensibilidade, dores de cabeça, transmissão infecciosa e doença hepática (Skerritt & Mannion, 2014).

Pode também, provocar lesões no feto, particularmente trombocitopénia ou hemorragia. O FVIIr é o agente de primeira linha para mulheres na idade fértil, pois não tem tantos efeitos fetais (Coppola et al., 2013).

O Octaplex®, da Octapharma, é a única associação (Tabela 15) disponível no mercado, com quantidades equilibradas de FII, FVII, FIX e FX, assim como proteína C e S (Arnékian et al., 2012).

A dose a administrar depende do INR, como tal, se o INR estiver entre 2 – 2,5, a dose a é 0,9 – 1,3. Para um INR entre 2,5 – 3, a dose é 1,3 – 1,6, para um INR entre 3 – 3,5 é 1,6 – 1,9 e para INR maior que 3,5, a dose deve ser maior que 1,9 ml de produto/kg de peso corporal (RCM, 2014a). A medição do INR deve ser feita logo após a administração do complexo de protrombina e também regularmente (Tazarourte et al., 2014).

O prazo de validade do Octaplex® são 2 anos, a menos de 25 °C. Após reconstituição, tem estabilidade durante 8 horas, entre 2 e 8 °C. Contudo, o ideal é a administração imediata do produto (RCM, 2014a).

Tabela 15 – Dosagem disponível em Portugal de complexo de protrombina e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Factores de coagulação do sangue (Complexo de protrombina)	Pó e solvente para solução injectável	Associação

3.2.2.17. Fibrinogénio humano

O fibrinogénio humano é um constituinte do plasma humano, tem um tempo de semi-vida de 3 a 4 dias e é administrado por via intravenosa (RCM, 2010b).

É utilizado na terapêutica e na profilaxia de diáteses hemorrágicas, tais como, hipofibrinogénia, disfibrinogénia e a fibrinogénia congénitas; hipofibrinogénia adquirida na sequência de perturbações da síntese em afecções graves do parênquima hepático e consumo intravascular elevado devido a CID e hiperfibrinólise (RCM, 2010b).

Os quadros clínicos mais comuns com este tipo de diáteses são o Síndrome de desfibrinação (complicações obstétricas, leucemias agudas especialmente leucemia promielóide, cirrose hepática, intoxicações, lesões extensas, hemólise após erros de transfusão, intervenções cirúrgicas, infecções, sepsis, todas as formas de choque assim como tumores, especialmente do pulmão, pâncreas, útero e próstata) (RCM, 2010b).

Os níveis de fibrinogénio devem ser determinados pelo método de Clauss, de modo a estabelecer a quantidade e a frequência de administração. Abaixo de 100 mg/dl de fibrinogénio plasmático podem surgir hemorragias, sendo os valores normais entre 200 e 450 mg/dl. Por norma, são administradas 1 a 2 g de fibrinogénio, com perfusões posteriores (se necessário). Caso se trate de hemorragias graves a dose pode ir até 4 a 8 g. A velocidade de injeção ou perfusão não pode exceder os 5 ml/minuto (RCM, 2010b).

Os efeitos secundários são poucos e raros. Contudo, podem observar-se reacções alérgicas-anafilactóides (urticária generalizada, *rash*, diminuição da pressão arterial e dispneia) e subida da temperatura (RCM, 2010b).

Em Portugal, existe uma formulação disponível com fibrinogénio humano, o Haemocomplettan®, da CSL Behring (Tabela 16).

Após reconstituição, esta solução é estável durante 8 horas, a uma temperatura inferior a 25 °C. Contudo, a formulação deve ser utilizada de imediato, pois não contém conservantes para proteger da agressão microbiana. A embalagem fechada deve ser conservada a menor de 25 °C (5 anos), não congelar e deve estar conservada na embalagem original para proteger da luz exterior (INFARMED, 2006, 2014b).

Tabela 16 – Dosagem disponível em Portugal de fibrinogénio humano e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Fibrinogénio humano	Pó e solvente para solução injectável ou para perfusão	1000 mg/50 ml

3.2.3. Proteínas anticoagulantes

3.2.3.1. Proteína C humana

A proteína C humana tem a função de controlar a produção de trombina. A administração de proteína C aumenta temporariamente os seus níveis séricos, tornando mais lenta a produção de trombina e, por sua vez, previne problemas trombóticos (EMA, 2007). É uma glicoproteína plasmática vitamina K– dependente, sintetizada no fígado, tem um peso molecular de 62000 daltons e uma concentração plasmática de 3 – 5 µg/dl (Casas et al., 1994).

A proteína C exerce uma acção anticoagulante através da inactivação do FV e FVIII. A trombina permite que a proteína C inactiva se transforme em proteína C activa. Esta é uma serina-protease e é codificada pelo gene PROC, localizado no cromossoma 2 (2q13-q14). A prevalência desta anomalia genética é mais frequente na forma heterozigótica e encontra-se entre 1/200 e 1/500 da população. Tanto os homens como as mulheres têm a mesma probabilidade de serem afectados (Casas et al., 1994; Douglas et al., 2010; Maqbool et al., 2013).

A diminuição da proteína C humana é uma doença hereditária autossómica dominante, onde os homozigóticos apresentam púrpura fulminante logo após o nascimento e os heterozigóticos apresentam elevado risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. A concentração sanguínea de proteína C inactiva é de 4 µg/ml. O défice desta proteína pode também ser um factor de risco para EAM e AVC. Contudo, existem

peessoas heterozigóticas afectadas, mas que não apresentam manifestações clínicas ao longo da vida (Maqbool et al., 2013).

Recentemente, a proteína C humana foi associada a problemas de coagulopatia traumática aguda (Campbell, Meledeo, & Cap, 2014; Casas et al., 1994).

A trombose venosa profunda dos membros inferiores, com ou sem embolismo pulmonar, é a manifestação mais comum da doença. Recentemente foi realizado um estudo num homem de 37 anos com tromboembolismo pulmonar agudo comum e trombose venosa profunda da veia poplítea. Aparentemente não tinha risco de doença coronária arterial, contudo percebeu-se que pode haver a formação de trombos também no sistema arterial (Maqbool et al., 2013).

A vascularização fetal persistente permite descrever um conjunto de anomalias oculares. Num estudo, um bebé de 4 meses apresentava sintomas de vascularização fetal persistente e à nascença desenvolveu púrpura fulminante e trombose venosa. Os testes genéticos confirmaram que a criança era heterozigótica e tinha elevado défice de proteína C. Percebemos assim que os problemas oculares são comuns em doentes com os níveis de proteína C baixos (Douglas et al., 2010).

A proteína C humana está indicada em doentes com deficiência congénita hereditária de proteína C, nomeadamente no tratamento da púrpura fulminante. Além disso, tem indicação clínica na profilaxia a curto prazo, em doentes com deficiência congénita grave em proteína C, em situações cirúrgicas (EMA, 2007).

Esta patologia também pode surgir com o défice de proteína S (Douglas et al., 2010). A proteína S é uma proteína plasmática sintetizada no fígado e é vitamina K– dependente, que actua como co-factor da proteína C. Tem 70000 daltons de peso molecular e uma concentração plasmática de 15 – 25 µg/ml (Casas et al., 1994). Como tal, a proteína S estimula a actividade anticoagulante da proteína C activada (Dahlback & Villoutreix, 2003).

O Ceprotin®, da Baxter A.G., é o único medicamento comercializado em Portugal com proteína C humana (Tabela 17) (INFARMED, 2006, 2014b).

A proteína C humana é administrada por via intravenosa com uma velocidade de injeção máxima de 2 ml/minuto. Em crianças, com menos de 10 kg, a velocidade não pode exceder os 0,2 ml/kg de peso corporal por minuto (EMA, 2007).

A administração de proteína C humana pode trazer alguns efeitos adversos, tais como, reacções de hipersensibilidade e, além disso, podem desenvolver-se anticorpos que inibem a proteína C. A administração de Varfarina concomitante à proteína C humana

deve ser realizada com precaução, pelo que se deve continuar o tratamento com a proteína C humana até se garantir que o tratamento com a Varfarina está a produzir efeito terapêutico (EMA, 2007).

O Ceprotin® deve ser mantido numa embalagem fechada e ao abrigo da luz, a uma temperatura entre 2 e 8 °C, durante 2 anos ou a menos de 25 °C, durante 6 meses (INFARMED, 2006, 2014b).

Tabela 17 – Dosagem disponível em Portugal de proteína C humana e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Proteína C humana	Pó e solvente para solução injectável	100 UI/ml

3.2.3.2. Antitrombina III

A antitrombina III (AT-III), também conhecida como co-factor da heparina, é uma glicoproteína com 56000 daltons de peso molecular (Casas et al., 1994). A AT-III tem a função de inibir a trombina de forma irreversível e, como tal, é considerada um inibidor da serina-protease, o que a torna um potente anticoagulante natural (Rodgers, 2009).

A ligação da AT-III à trombina é feita por meio do centro activo serina presente na trombina e pelo centro reactivo arginina presente na AT-III. O gene que codifica a AT-III localiza-se no cromossoma 1 (1q 23-25). A redução de AT-III sérica é uma doença hereditária autossómica dominante que resulta, no aumento do risco de doenças tromboticas e tromboembólicas em várias situações clínicas, nomeadamente cirurgias, gravidez ou lesões (Casas et al., 1994; James, Konkle, & Bauer, 2013; Lane, Olds, & Thein, 1994; Salas & Miyares, 2013).

Em heterozigóticos, a concentração de AT-III está reduzida para metade e em homozigóticos, não há sequer a possibilidade de sobreviver (Rodgers, 2009; Salas & Miyares, 2013).

As indicações clínicas para a deficiência de AT-III congénita ou adquirida, referem que deve proceder-se à sua administração quando a actividade plasmática de AT-III for inferior a 70% do normal. Normalmente a perfusão de AT-III é útil em procedimentos cirúrgicos, gravidez ou parto em doentes com deficiência congénita de AT-III; na falta de resposta ao tratamento com heparina; no caso de haver risco de CID (por exemplo, politraumatizados, complicações sépticas, choque, pré-eclampsia e outras patologias

associadas à coagulopatia de consumpção aguda); no risco de trombose em doentes com Síndrome nefrótico ou doença inflamatória intestinal; na intervenção cirúrgica ou hemorragia em doentes com insuficiência hepática grave, sobretudo em doentes tratados com concentrados de factores de coagulação (RCM, 2013a).

A AT-III inibe preferencialmente a trombina e o FXa, apesar dos factores de activação por contacto, a via intrínseca e o complexo FVIIa-FT serem também inibidos. A actividade da AT-III aumenta na presença de heparina, tal como, os efeitos anticoagulantes da heparina dependem da AT-III (RCM, 2013a).

A AT-III tem um tempo de semi-vida de 3 dias, mas pode diminuir para metade caso a pessoa esteja a ser tratada com heparina. Se o consumo de antitrombina for elevado, o tempo de semi-vida pode diminuir para horas. A AT-III, após a dissolução do pó com o solvente, é administrada por via intravenosa, com um débito de administração máximo é de 5 ml/minuto (RCM, 2013a).

Com a administração de AT-III é necessário estar atento a reacções de hipersensibilidade, tais como, choque anafilático, urticária, dor no peito e hipotensão (Salas & Miyares, 2013). Podem surgir também alguns efeitos indesejáveis, tais como: angioedema, sensação de queimadura e picadas no local de perfusão, arrepios, rubor, dor de cabeça, eritema, letargia, náuseas, cansaço, taquicardia, aperto pré-cordial, zumbidos, vômitos e respiração sibilante. Além disso, pode aparecer febre, trombocitopénia (tipo II) induzida por heparina mediada por anticorpos, diminuição das plaquetas, doenças do sistema nervoso (tremor) ou vasculopatias (rubor cutâneo) (RCM, 2013a).

Os níveis séricos de AT-III devem ser monitorizados 2 horas após a administração e nos dias seguintes, duas vezes por dia. É importante ajustar a dose quando os valores estão baixos e voltar a monitorizar até que os níveis séricos sejam os desejados (Salas & Miyares, 2013).

As formulações com AT-III devem ser conservadas no frigorífico, entre 2 e 8 °C. Não podem ser congeladas e devem ser mantidas dentro da embalagem exterior para proteger da luz. O prazo de validade varia consoante o laboratório, contudo conservam-se, aproximadamente, 3 anos em embalagem fechada. Caso se pretenda guardar a menos de 25 °C, em embalagem fechada, o prazo de validade é cerca de 1 mês. Após reconstituída conserva-se, aproximadamente, 12 horas (INFARMED, 2006, 2014b).

Em Portugal, estão disponíveis várias formulações com antitrombina III, todas elas com 50 UI/ml de antitrombina derivada do plasma humano (Tabela 18).

Tabela 18 – Dosagem disponível em Portugal de antitrombina III e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Antitrombina III	Pó e solvente para solução injectável	50 UI/ml

3.2.3.3. Alfa-1-antitripsina

A alfa-1-antitripsina (AAT) é um inibidor da alfa-1-proteinase que inibe a elastase dos neutrófilos.

A deficiência congénita de inibidor da alfa-1-proteinase pode provocar lesões no tecido pulmonar, pois há um desequilíbrio bioquímico entre a elastase e o inibidor da alfa-1-proteinase e, como tal, a AAT inibe a elastase dos neutrófilos pulmonares. Além disso, destrói o parênquima pulmonar pela hidrólise da elastina e, conseqüentemente, há uma diminuição do fluxo de ar nos pulmões. A AAT além de ser secretada pelos hepatócitos, também o é pelas células epiteliais pulmonares e pelos fagócitos (DeMeo & Silverman, 2004; Geramizadeh et al., 2013; Ghio et al., 2013)

A AAT protege os pulmões da enzima elastase neutrófila que é essencial na eliminação de agentes patogénicos. Na ausência de AAT, esta enzima é bastante nociva para os pulmões, pois impede que as trocas gasosas sejam realizadas com sucesso. Assim, a quantidade de oxigénio no sangue é reduzida e a elasticidade pulmonar diminui (DeMeo & Silverman, 2004; Lomas & Parfrey, 2004).

Como tal, o aumento da elastase vai proporcionar a degradação do tecido elástico pulmonar o que, por sua vez, permite que as estruturas alveolares do tracto respiratório inferior fiquem desprotegidas contra a elastase libertada pelos neutrófilos, ficando cada vez mais exposta. A degradação progressiva do tecido elástico está associada ao desenvolvimento de enfisema pulmonar, o qual é comprovado com os valores séricos de AAT inferiores a 80 mg/dl (RCM, 2011d).

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), o enfisema pulmonar e algumas doenças hepáticas estão fortemente relacionadas com a diminuição da AAT (DeMeo & Silverman, 2004; Geramizadeh et al., 2013; Ghio et al., 2013).

O gene que codifica a AAT localiza-se no cromossoma 14 (14q32). O défice de AAT é uma doença autossómica recessiva, onde os heterozigóticos podem ter os níveis séricos de AAT baixos, mas só os homozigóticos manifestam a doença (DeMeo & Silverman, 2004).

A administração de AAT está indicada na terapêutica crónica de doentes com deficiência em inibidor da alfa-1-proteinase com fluxo respiratório insuficiente, ou seja, FEV1 entre 35 – 60% (RCM, 2011d). A terapêutica para esta patologia fundamenta-se na inibição da elastase dos neutrófilos. Foi testado que a AAT ou a alfa-1-antitripsina recombinante (AATr) permitem diminuir a resposta anti-inflamatória a nível pulmonar e, assim, diminuir os níveis de neutrófilos (Jonigk et al., 2013).

A dose a administrar em adultos, incluindo idosos, são 60 mg de substância activa/kg de peso corporal, semanalmente. Após a administração de AAT, os níveis séricos devem ser superiores a 80 mg/dl. Após a reconstituição, a solução deve ser límpida a opalescente, incolor ou ligeiramente verde amarelada. A solução é administrada por via intravenosa com uma velocidade de perfusão máxima de 0,08 ml/kg de peso corporal por minuto (RCM, 2011d).

Os efeitos adversos da terapêutica com AAT são cardiopatias (taquicardia), perturbações gerais e alterações no local de administração (arrepios, febre, sintomas do tipo gripal e dor torácica), doenças do sistema imunitário (urticária, reacções de hipersensibilidade ou choque anafiláctico, doenças do sistema nervoso (tonturas, confusão ou cefaleias), doenças respiratórias, torácicas ou do mediastino (dispneia), afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos (erupção cutânea), vasculopatias (hipotensão ou hipertensão), doenças gastrointestinais (náuseas) e afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos (dores nas articulações, artralgias e dores lombares). O tempo de semi-vida da AAT é, aproximadamente, 4,5 dias (RCM, 2011d). Em Portugal existe uma formulação disponível de AAT (Tabela 19), sendo o seu nome comercial Prolastin® (INFARMED, 2006).

Esta formulação deve ser conservada, no máximo, a 25 °C, durante 2 anos, e não pode ser congelada. Após a reconstituição, não pode ser novamente refrigerada e só tem validade de 3 horas, a 25 °C (INFARMED, 2006, 2014b).

Tabela 19 – Dosagem disponível em Portugal de alfa-1-antitripsina e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Alfa-1-antitripsina	Pó e solvente para solução para perfusão	25 mg/ml

3.2.4. Imunoglobulinas

O sistema imunitário tem a função de reconhecer, processar e eliminar os antígenos do organismo e defende-lo o organismo contra microrganismos e moléculas estranhas. A resposta imunitária divide-se em dois tipos, a imunidade celular e a imunidade humoral. A imunidade celular consiste na resposta imunitária de células imunocompetentes que reagem e matam as moléculas estranhas. A imunidade humoral ou adquirida depende dos anticorpos circulantes, que têm a função de neutralizar as moléculas estranhas e destruí-las. Estes anticorpos são produzidos pelos plasmócitos que, por sua vez, são originários dos linfócitos B (Bernal, Jódar, & Montoro, 2002; Junqueira & Carneiro, 2008).

As imunoglobulinas (Ig) estão fixadas na superfície das células B, que funcionam como receptores de antígenos específicos. Os antígenos são moléculas bastante complexas e com vários epítomos, permitindo aos linfócitos B darem uma resposta específica para cada antígeno (Bernal et al., 2002).

As Ig, também conhecidas como anticorpos ou gamaglobulinas, são glicoproteínas presentes no plasma, pois são sintetizadas pelas células plasmáticas dos linfócitos B. A imunoglobulina intravenosa é uma preparação de anticorpos com objectivo terapêutico. As Ig são administradas quando o indivíduo apresenta valores baixos de anticorpos (Nobre, Gonzalez, Simão, De Moraes Pinto, & Costa-Carvalho, 2014).

A imunoglobulina sérica é obtida do plasma por fraccionamento com etanol com posterior inactivação viral (Casas et al., 1994). Os dadores de plasma adquirem a imunidade através da vacinação e não através da infecção, com tal, os níveis de anticorpos nas preparações de Ig específicas são bastante ambíguos, o que dificulta o tratamento com este tipo de anticorpos. Muitas vezes, os níveis de Ig variam dentro do mesmo lote, o que poderá estar relacionado com os anticorpos do dador de plasma (Maranich & Rajnik, 2009; Nobre et al., 2014).

O tratamento com Ig específicas tem demonstrado eficácia e segurança no tratamento e prevenção de infecções graves em indivíduos com deficiência da produção de anticorpos pelos linfócitos B (resposta humoral). Contudo, ainda não se conhece a dose ideal a administrar de Ig, de modo a manter os valores séricos de anticorpos. Assim, a dose ideal será determinada para cada indivíduo, consoante as suas necessidades imunológicas (Nobre et al., 2014).

A imunoglobulina sérica é uma Ig específica, com 90% de IgG e com vestígios de IgA e IgM. Elas podem ser administradas por via intravenosa ou intramuscular. Estas

imunoglobulinas estão indicadas na imunodeficiência de linfócitos B com ausência total ou parcial de anticorpos (Casas et al., 1994).

As imunoglobulinas específicas são úteis na imunidade passiva quando há risco de infecção. São exemplos, a imunoglobulina humana contra o antígeno D, a imunoglobulina contra a hepatite B, varicela, raiva, tétano, entre outras (Casas et al., 1994).

3.2.4.1. Imunoglobulina humana contra o antígeno D

A imunoglobulina anti-D humana (Ig anti-D) é utilizada quando a mãe é Rh negativa (RhD –) e o feto é Rh positivo (RhD +), porque na gravidez e no parto, os glóbulos vermelhos fetais podem entrar na circulação materna. Se a mulher é RhD – e o feto RhD +, a mulher pode ficar imunizada e produzir anticorpos anti-RhD que, por sua vez, atravessam a placenta e provocam a Doença Hemolítica do Recém-Nascido (DHRN). O tempo de semi-vida da imunoglobulina anti-D humana são 3 a 4 semanas (Dajak, Roje, Haspl, & Maglic, 2014; DGS, 2007).

A administração de Ig anti-D deve ser feita às 28 semanas de gestação em mulheres RhD –, para que numa futura gravidez não haja risco de haver doença hemolítica perinatal (DGS, 2007).

A administração de Ig anti-D é feita por via intravenosa, sendo a biodisponibilidade instantânea. Esta IgG rapidamente se difunde no plasma e no líquido extra-vascular, evitando a imunização RhD em 99% dos casos, caso seja administrada oportunamente após a exposição aos glóbulos vermelhos fetais RhD + (RCM, 2014b).

As indicações clínicas para a administração de Ig anti-D humana são a sensibilização e a prevenção da imunização RhD em mulheres RhD –, na profilaxia pré-parto (profilaxia pré-parto programada e profilaxia pré-parto no seguimento de complicações durante a gravidez, nomeadamente aborto/ameaça de aborto, gravidez ectópica ou mola hidatiforme, morte fetal intra-uterina, hemorragia transplacentária resultante de hemorragia pré-parto, amniocentese, biópsia coriônica e procedimentos obstétricos manipulativos, como intervenções invasivas, cordocentese, traumatismo abdominal fechado ou intervenção fetal terapêutica) e na profilaxia pós-parto (parto de um bebé RhD +). Também, é utilizada no tratamento de adultos, crianças e adolescentes (0 – 18 anos) RhD – após submetidos a transfusões incompatíveis de sangue RhD + ou outros produtos com glóbulos vermelhos (Guirguis & Wood, 2010). A administração de Ig

anti-D em situação de trombocitopénia auto-imune tem sido uma opção terapêutica para prevenir a hemólise grave (Long, Kalish, Neufeld, & Grace, 2012).

Na profilaxia pós-parto, deve ser administrado à mãe logo que possível e no máximo de 72 horas após o parto de uma criança RhD +. Caso passem as 72 horas, a administração deve ser feita logo que possível. Também, se a profilaxia pré-parto foi aplicada, a dose pós-parto também deve ser administrada (RCM, 2014b; Tovey, 1990).

A dose de imunoglobulina contra o antígeno D fundamenta-se no facto de 0,5 ml de glóbulos vermelhos RhD + ou 1 ml de sangue RhD + são neutralizados por 10 µg, ou seja, 50 UI de imunoglobulina contra o antígeno D (RCM, 2014b).

Num estudo, a administração de 200 µg (1000 UI) em indivíduos RhD –, por via intravenosa ou intramuscular, 48 horas após a injeção de 5 ml de glóbulos vermelhos RhD + resultou na remoção destes glóbulos vermelhos. Também, verificou-se que na administração por via intravenosa a eliminação foi quase total após 2 horas e por via intramuscular demorou 12 horas e, como tal, a via intravenosa é preferível. A administração de grandes volumes, por via intramuscular, deve ser feita ao longo de vários dias. Em doentes IMC ≥ 30 , a administração deve ser feita por via intravenosa.

Na profilaxia pré-parto, a dose aconselhada são 300 µg (1500 UI), em dose única, por via intravenosa ou intramuscular. Na profilaxia pré-parto programada esta dose deve ser administrada entre a 28^a e a 30^a semanas de gestação e na profilaxia pré-parto no seguimento de complicações na gravidez, deve ser administrada imediatamente e, se necessário, repetir em intervalos de 6 – 12 semanas ao longo da gravidez. Na profilaxia pós-parto são suficientes 200 µg (1000 UI) por via intravenosa, caso seja por via intramuscular recomendam-se entre 200 a 300 µg (RCM, 2014b).

Caso se trate de uma extensa hemorragia feto-materna (por exemplo, anemia fetal/neonatal ou morte fetal intra-uterina) devem ser administradas doses adicionais de Ig anti-D, isto é, 10 µg (50 UI) por 0,5 ml de glóbulos vermelhos fetais.

Nas transfusões incompatíveis de glóbulos vermelhos sanguíneos, a dose recomendada é de 20 µg (100 UI) por 2 ml de sangue RhD + ou por 1 ml de concentrado de glóbulos vermelhos sanguíneos (GVS). No máximo devem ser administradas 3000 µg (15000 UI), independentemente do volume de transfusão de sangue RhD +. A monitorização dos GVS deve ser feita com intervalos de 48 horas e a administração de IG anti-D deve-se manter até que os GVS sejam eliminados na totalidade (RCM, 2014b).

Os efeitos adversos que podem surgir são doenças do sistema imunitário (hipersensibilidade e choque anafilático), doenças do sistema nervoso (cefaleias), cardiopatias (taquicardia), vasculopatias (hipotensão), doenças respiratórias, torácicas e do mediastino (dispneia), doenças gastrointestinais (náuseas e vômitos), afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos (reações dérmicas, eritema e prurido), afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos (artralgia), perturbações gerais (febre, mal estar e arrepios) e alterações no local de administração (inchaço, dor, eritema, tumefacção, produção de calor, prurido e erupção cutânea) (RCM, 2014b).

Esta formulação (Tabela 20) deve ser conservada no frigorífico entre 2 a 8 °C, não se pode congelar e a seringa deve-se manter dentro da embalagem exterior para proteger da luz. O prazo de validade varia entre 30 a 36 meses, consoante o fabricante (INFARMED, 2006, 2014b).

Tabela 20 – Dosagens disponíveis em Portugal de Imunoglobulina humana contra o antígeno D e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Imunoglobulina humana contra o antígeno D	Solução injectável	500 UI/ml
		625 UI/ml
		750 UI/ml
		1500 UI/1,3ml

3.2.4.2. Imunoglobulina humana contra o citomegalovírus

A infecção por citomegalovírus humano (CMV) é uma infecção intra-uterina viral e que pode provocar doenças congénitas (por exemplo, doenças neurológicas, atraso mental, atraso no desenvolvimento e surdez neurosensorial) e mortalidade em recém-nascidos (Chen et al., 2012; Mussi-Pinhata et al., 2009).

O CMV aloja-se na parede uterina ou na placenta e interfere no desenvolvimento do trofoblasto e do citotrofoblasto, prejudicando a permuta de oxigénio e nutrientes entre a mãe e o feto (Mussi-Pinhata et al., 2009).

A imunoglobulina humana contra o CMV (Ig anti-CMV) é obtida, por fraccionamento e técnicas de filtração, de “pools” de plasma de dadores com um título elevado de anticorpos contra o CMV (Czer et al., 2011).

O equilíbrio entre o compartimento intra e extra-vascular concretiza-se entre 3 a 5 dias. A Ig anti-CMV tem um tempo de semi-vida entre 21,7 a 27,1 dias (RCM, 2004).

Por norma, a infecção por CMV é assintomática, o que torna o diagnóstico difícil. Os sintomas clínicos que poderão estar associados são gastroenterites, úlceras gastrointestinais, pneumonia, febre com leucopenia e hepatite (Czer et al., 2011).

A única forma de prevenir a infecção por CMV é a imunização activa ou passiva. O uso de imunoglobulina intravenosa específica contra o CMV reduziu drasticamente a incidência de CMV grave (Czer et al., 2011).

O diagnóstico compreende o isolamento viral e testes serológicos, tais como, IgM anti-CMV e IgG anti-CMV. A IgM actua numa situação aguda de infecção, mas não é útil em infecções primárias. Já a IgG consegue actuar em infecções primárias, é o principal anticorpo que actua após a IgM, conferindo imunidade a longo do prazo (Lazzarotto et al., 1999).

A transferência de IgG anti-CMV é passada da mãe para o feto através da placenta, o que permite que o recém-nascido esteja imune a estes agentes patogénicos (Chen et al., 2012). A realização do teste de avidéz da IgG anti-CMV é primordial antes da 18ª semana de gestação para perceber se há ou não transmissão de infecção congénita para o feto (Lazzarotto et al., 1999). O nascimento de crianças infectadas com CMV é possível, mesmo que a mãe tenha sido imunizada. A transmissão de CMV é considerada um problema de saúde pública em muitos países, pois a taxa de prevalência de infecção congénita pode ir até 66,6% e em países pouco desenvolvidos pode atingir os 90% (Mussi-Pinhata et al., 2009).

A Ig anti-CMV aumenta a imunidade da mãe para o risco de transmissão vertical que pode ocorrer na gestação ou no período perinatal e reduz o risco de doenças fetais graves em crianças (Chen et al., 2012).

Outra indicação clínica da imunoglobulina humana contra o CMV (Tabela 21) é a profilaxia das manifestações clínicas da infecção com CMV nos doentes sujeitos a terapêutica imunossupressora, nomeadamente nos transplantados. Nos doentes transplantados deve-se considerar um tempo de semi-vida de 4 a 14 dias (Guirguis & Wood, 2010; RCM, 2004).

A dose a administrar são 50 UI (1 ml) por kg de peso corporal. A administração é feita no dia da transplantação ou no dia anterior (por exemplo, transplantação da medula óssea). No total, devem ter sido administradas, pelo menos, 6 doses com intervalo de 2 a 3 semanas (RCM, 2004).

Antes da administração intravenosa de imunoglobulina deve-se garantir que o doente está hidratado, monitorizar a excreção urinária, os níveis séricos de creatinina e evitar a utilização simultânea de diuréticos da ansa (RCM, 2004).

A administração da Ig contra o CMV não pode ser feita juntamente com vacinas de vírus vivos atenuados (por exemplo, sarampo, rubéola, parotidite e varicela), pois o efeito da vacina pode ser afectado num período de 6 semanas a 3 meses. Também, a Ig anti-CMV não pode ser associada com outros fármacos (RCM, 2004).

Os efeitos adversos que podem surgir com a administração de Ig anti-CMV são distúrbios do sistema imunitário (reações alérgicas e respostas anafiláticas), do sistema nervoso (cefaleias), vasculares (rubor, hipoperfusão e hipertensão), da pele e tecidos subcutâneos (exantema), musculoesqueléticos e do tecido conectivo (altragia), distúrbios gerais e condições do local de administração (febre, arrepios e dores peito), aumento creatinémia e aumento urease (RCM, 2004).

A formulação deve ser conservada entre 2 e 8 °C, protegido da luz e não se pode congelar. Se a embalagem for aberta deve ser administrada de imediato, caso não seja utilizada deve ser rejeitada, pois há risco de contaminação. O prazo de validade são, aproximadamente, 3 anos (INFARMED, 2006, 2014b).

Tabela 21 – Dosagem disponível em Portugal de Imunoglobulina humana contra o CMV e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Imunoglobulina humana contra o CMV	Solução para perfusão	100 mg/ml

3.2.4.3. Imunoglobulina humana contra a hepatite B

O vírus da hepatite B (HBV) é um problema de saúde pública e uma das maiores causas de problemas hepáticos. A imunoglobulina humana contra a hepatite B (Ig anti-HBV) é obtida do plasma de dadores submetidos à imunização activa contra o HBV (Poniachik et al., 2012).

A Ig anti-HBV é composta por anticorpos policlonais, ou seja, IgG, com um conteúdo elevado de anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), actuando no invólucro viral, o que permite impedir o aparecimento de mais células infectadas a nível hepático (Poniachik et al., 2012).

A Ig anti-HBV tem um tempo de semi-vida de 3 a 4 semanas e está biodisponível na circulação 2 a 3 dias após a administração intramuscular. O título de anticorpos para conferir protecção ao indivíduo é, no mínimo, 10 mUI/ml (RCM, 2009).

A administração de Ig anti-HBV é bastante útil na prevenção da doença em indivíduos saudáveis e no aumento da taxa de sobrevivência. A Ig anti-HBV diminuiu a recorrência da doença em 40% (Filippelli et al., 2014; Poniachik et al., 2012).

As indicações clínicas para a Ig anti-HBV são a imunoprofilaxia da hepatite B, tais como, em caso de exposição accidental em indivíduos não imunizados; em doentes hemodialisados, até que a vacinação se torne eficaz; em recém-nascidos de mães portadoras do vírus da hepatite B ou de mães cujo título de HBsAg é desconhecido; em indivíduos que não apresentaram uma resposta imunitária após a vacinação e para os quais é necessária uma prevenção contínua devido ao risco permanente de serem infectados com hepatite B (Guirguis & Wood, 2010).

Na prevenção da hepatite B em caso de exposição accidental, a dosagem são 12 UI/kg de peso, no mínimo 500 UI, consoante o grau de exposição, e deve ser administrada o mais rápido possível, no máximo de 72 horas. No caso da imunoprofilaxia em doentes hemodialisados, a dosagem deve estar entre 8 e 12 UI/kg de peso, no máximo 500 UI, de 2 em 2 meses, até que se verifique uma seroconversão para o Anti-HBs após a vacinação. Na prevenção da hepatite B em recém-nascidos de mães portadoras do vírus, devem ser administradas 30 a 100 UI/kg de peso (normalmente 1 ml), na altura do parto (RCM, 2009).

A administração de volumes superiores a 2 ml (em crianças até 20 kg de peso corporal) e 5 ml (em pessoas com mais de 20 kg de peso corporal) é feita em várias doses.

É importante salientar que a primeira dose da vacina pode ser administrada no mesmo dia da administração da Ig anti-HBV, em locais anatómicos diferentes (RCM, 2009).

A administração profiláctica da Ig anti-HBV é feita por via intramuscular e a solução deve ser administrada à temperatura do organismo. Se a pessoa tiver perturbações graves da coagulação, é contra-indicada a administração por via intramuscular, assim, deve proceder-se à administração por via subcutânea (eficácia não comprovada). Caso a solução esteja turva ou com partículas suspensas ou depositadas não pode ser administrada (RCM, 2009).

Os efeitos adversos que podem surgir são reacções alérgicas (por exemplo, diminuição da pressão arterial, dispneia, reacções cutâneas e choque anafiláctico), reacções generalizadas (por exemplo, arrepios, febre, cefaleias, mal estar, náuseas, vômitos, artralgias e dores nas costas), reacções cardiovasculares e reacções locais (dor localizada, sensibilidade ou tumefacção no local da injeção) (RCM, 2009).

A Ig anti-HBV recombinante veio aumentar a segurança e a imunogenicidade. A resposta do sistema imunitário após três doses de Ig anti-HBV recombinante é muito eficaz, superando os 90% na população em geral (Filippelli et al., 2014).

A conservação da Ig anti-HBV (Tabela 22) deve ser feita entre 2 e 8 °C, não se pode congelar e as ampolas e as seringas devem estar guardadas dentro da embalagem exterior para as proteger da luz. A validade varia de 2 a 3 anos, consoante o fabricante (INFARMED, 2006, 2014b).

Além da Ig anti-HBV, é importante que todas as pessoas, do Mundo inteiro, sejam vacinadas contra o HBV (Filippelli et al., 2014). Em Portugal, a vacina contra o HBV está incluída Programa Nacional de Vacinação e é gratuita para recém-nascidos e jovens entre os 10 e os 13 anos, quando administrada nos serviços de saúde do Ministério da Saúde. A administração deve ser feita numa série única de três doses, não havendo reforços. A vacina não deve ser administrada caso hajam marcadores serológicos antes ou após a administração da vacina. Contudo, filhos de mães portadoras de HBV são considerados grupos de risco e, como tal, devem receber vacinação contra o HBV. Além disso, aquando do nascimento, isto é, nas primeiras 12 horas de vida, devem receber a imunoglobulina específica. Caso seja detectada a presença de antígeno HBV nas grávidas, estas devem ser seguidas, respeitando uma série de regras descritas pela DGS (DGS, 2001).

Segundo a DGS (2001), não se recomenda a determinação de marcadores serológicos, antes ou após a administração da vacina contra HVB. Além disso, não deve ser feita uma dose de reforço ou revacinação.

Tabela 22 – Dosagens disponíveis em Portugal de Imunoglobulina humana contra a hepatite B e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Imunoglobulina humana contra a hepatite B	Solução injectável	50 UI/ml
		180 UI/ml
		200 UI/ml
		500 UI/ml

3.2.4.4. Imunoglobulina humana contra o tétano

O tétano é uma doença infecciosa, causada pelo *Clostridium tetani*, com grande taxa de mortalidade. A principal característica da doença são os espasmos e a rigidez dos músculos. A transmissão da doença ocorre pela introdução dos esporos da bactéria nas feridas profundas feitas com objectos contaminados (Orimadegun, Orimadegun, & Adepoju, 2013).

A imunoglobulina humana contra o tétano (Ig anti-T) é preparada a partir de “pools” de plasma que contêm anticorpos contra a toxina tetânica (toxina do *Clostridium tetani*). A Ig anti-T é fundamental no programa de imunização de rotina para todas as crianças e, mais tarde, as doses de reforço são também bastante importantes (Orimadegun et al., 2013).

As indicações terapêuticas Ig anti-T são a profilaxia em pessoas com feridas recentes, com o programa de vacinação incompleto ou que não seja conhecido e no tratamento das manifestações clínicas do tétano (Guirguis & Wood, 2010).

A administração é feita por via intramuscular e o tempo de semi-vida são 3 semanas. O título de anticorpos desejável é alcançado 20 minutos após a administração e os níveis séricos máximos são obtidos 2 a 3 dias (RCM, 2007b).

O teste imunoenzimático (ELISA) permite definir qual a protecção contra o tétano. Este teste é muito útil quando um doente infectado com tétano dá entrada no hospital, pois permite de imediato determinar o nível serológico para o Ig anti-T do indivíduo, o que permite saber se este está protegido ou não (Orimadegun et al., 2013).

A Ig anti-T é administrada à temperatura corporal e, preferencialmente, com o doente deitado (RCM, 2007b).

Na profilaxia do tétano é aconselhada a administração de 250 UI da Ig anti-T e de 0,5 ml de uma vacina adsorvida contra o tétano ou de uma vacina combinada contra o tétano e a difteria, em locais anatómicos diferentes. A dose é igual para as crianças e para os adultos. No caso de feridas com mais de 24 horas e que não podem ser suturadas ou que foram negligenciadas deve ser aumentar a dose para 500 UI. São exemplos, as feridas profundas ou contaminadas com pó, terra, saliva ou fezes, feridas com lesões tecidulares (contusões, lacerações, feridas provocadas por mordeduras, ferimentos provocados por objectos cortantes ou ferimentos provocados por balas); queimaduras profundas ou congelamentos; necrose dos tecidos; aborto septicémico. No caso de

queimaduras extensas deve-se administrar 250 UI após ter terminado a fase exsudativa, ou seja, 36 horas após a queimadura (RCM, 2007b).

No tratamento das manifestações clínicas do tétano devem ser administradas entre 3000 a 6000 UI, por via intramuscular, em dose única. Em doentes com trombocitopenia grave ou com alterações da coagulação pode-se administrar a imunoglobulina por via subcutânea (RCM, 2007b).

Após a administração da Ig anti-T deve-se observar os doentes, no mínimo, durante 20 minutos, pois a injeção intravascular pode desencadear choque anafilático (RCM, 2007b).

Os efeitos adversos que podem aparecer são: sensibilidade ou tumefacção no local da injeção, febre, reacções cutâneas, arrepios, náuseas, vômitos, mal-estar geral, cefaleias, taquicardia, bradicardia, hipotensão, sudorese, vertigens e reacções de tipo alérgico/anafilático (rubor, urticária e dispneia). Com a administração por via intramuscular, as reacções alérgicas/anafiláticas são raras. Caso surjam, deve-se administrar um corticosteroide e/ou um anti-histamínico (reacções leves) ou injeção lenta imediata de adrenalina ou corticosteroide por via intravenosa e oxigenoterapia (reacções graves ou com risco de vida) (RCM, 2007b).

Após a administração de Ig é preciso aguardar, pelo menos, três meses antes da vacinação parentérica com vacinas de vírus vivos (papeira, sarampo, rubéola, vacinas combinadas e, também, a vacina contra a varicela), pois os anticorpos da Ig anti-T podem inibir a multiplicação viral das vacinas (RCM, 2007b).

A vacina bivalente contra o tétano e a difteria (Td) é uma vacina combinada bivalente que tem o toxóide tetânico adsorvido e o toxóide diftérico adsorvido, em dose reduzida. A dose são 0,5 mL e a via de administração é intramuscular ou subcutânea profunda (músculo deltóide). A administração profiláctica de Td deve ser feita em grávidas que não estejam imunes ao tétano, de modo a proteger o tétano neonatal e do puerpério. Também, deve ser administrada na presença de feridas com grande risco de serem tetanogénicas (DGS, 2012a).

Em Portugal, no Programa Nacional de Vacinação (PNV), a vacina trivalente contra a difteria, o tétano e a tosse convulsa (DTPa) é administrada em 5 doses, aos 2, 4, 6 e 18 meses e aos 5/6 anos. Depois, são administradas as restantes doses da Td aos 10/13 anos e, posteriormente, de 10 em 10 anos, durante toda a vida. A DTPa é uma vacina combinada que contém o toxóide diftérico adsorvido, o toxóide tetânico adsorvido e o

toxóide e subunidades de *Bordetella pertussis*. Esta vacina está indicada na prevenção da difteria, do tétano e da tosse convulsa (DGS, 2012a).

A Ig anti-T (Tabela 23) deve ser conservada entre 2 e 8 °C, não congelar, dentro da embalagem original e fora do alcance das crianças. Após a abertura, deve ser administrado de imediato. Normalmente, o prazo de validade são 3 anos, variável consoante o fabricante (INFARMED, 2006, 2014b).

Tabela 23 – Dosagens disponíveis em Portugal de Imunoglobulina humana contra o tétano e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Imunoglobulina humana o tétano	Solução injectável	125 UI/ml
		250 UI/ml

3.2.4.5. Imunoglobulina humana contra a raiva

A raiva é uma doença infecciosa, causada pelo vírus do género *Lyssavirus*, da família *Rhabdoviridae*. Esta doença pode aparecer em animais, mas também pode afectar o homem e, como tal, é considerada uma zoonose. Os principais reservatórios do vírus são o cão, o gato e o morcego. O vírus da raiva multiplica-se no sistema nervoso periférico, passando para o sistema nervoso central e, posteriormente, aloja-se em diversos órgãos, sobretudo nas glândulas salivares onde há replicação viral, o que pode originar uma doença neurológica progressiva e fatal. A transmissão pode ser animal-Homem, exposição a uma fonte comum ou Homem-Homem. Os indivíduos infectados transmitem o vírus através da saliva, mas também pode acontecer através da respiração, da transmissão sexual, transmissão vertical e transplantes de órgãos (Both et al., 2013; Conroy et al., 2013; DGS, 2013).

A maioria da contaminação em humanos advém de animais portadores do vírus da raiva e que não tenham sido vacinados adequadamente (Both et al., 2013).

A mortalidade associada a esta doença é de 100%, caso não seja feita a profilaxia pós-exposição. O período de incubação pode variar de dias a meses ou anos. Normalmente, os sintomas aparecem após 3 a 8 semanas (Conroy et al., 2013; DGS, 2013).

Os sintomas dependem da localização, extensão e profundidade da ferida, da distância entre o local da ferida e o sistema nervoso central e da concentração do inóculo. Os sintomas associados à infecção são alterações sensoriais no local da ferida, parésia,

paralisia, espasmos dos músculos mastigadores, hidrofobia, delírio, convulsões e ansiedade (DGS, 2013).

Os critérios laboratoriais são o isolamento de *Lyssavirus* num produto biológico, a detecção de ácido nucleico de *Lyssavirus*, a detecção de antígeno viral por imunofluorescência directa e a serologia (identificação de anticorpos presentes no soro ou no líquido raquidiano) (DGS, 2013).

A OMS sugere que o tratamento da ferida seja feito o mais rápido possível, particularmente numa situação da categoria II ou III. A lavagem da ferida é feita durante 15 minutos com água abundante e sabão ou detergente, seguida da aplicação nas lesões de um desinfectante com iodo ou outro viricida. A categoria II engloba pequenas mordedelas ou arranhões sem hemorragia, a categoria III abrange todas as mordidas ou arranhões transdérmicos, contaminação de mucosas com saliva, lambedura em pele não íntegra e contacto directo com morcegos. A categoria I inclui tocar no animal ou na sua alimentação e lambeduras em pele íntegra (DGS, 2013; OMS, 2014).

Numa situação da categoria I não é indicada a profilaxia, na categoria II deve ser feita a administração da vacina contra a raiva e na categoria III, além da vacina, deve ser administrada a imunoglobulina humana contra a raiva (DGS, 2013).

Segundo a OMS (2014), a vacina deve ser administrada imediatamente após a exposição ao vírus, num volume de 0,5 a 1,0 ml, em 4/5 doses, durante 4 semanas, por via intramuscular. O objectivo da vacinação pós-exposição é atingir um título de anticorpos maior ou igual a 0,5 UI/ml. Se o título de anticorpos for inferior a 0,5 UI/ml, é recomendado um reforço com uma dose da vacina. A vacina deve ser armazenada entre os 2 e os 8 °C e, após a reconstituição, só pode ser utilizada nas 6 horas seguintes. A imunização de rotina não é necessária, contudo em caso de exposição deve ser feita no máximo duas a três semanas após a exposição, de modo a garantir uma resposta imunológica adequada (Both et al., 2013; Conroy et al., 2013).

A combinação da vacina com a imunoglobulina humana contra a raiva é a melhor escolha para tratamento profiláctico sistémico. A imunoglobulina humana contra a raiva é administrada numa dose única de 20 UI/kg. A administração da vacina deve ser feita simultaneamente com a imunoglobulina humana contra a raiva, mas em locais anatómicos distintos e deve ser colocada em profundidade no local da ferida. É possível a ocorrência de choque anafiláctico (DGS, 2013; OMS, 2014).

A imunoglobulina humana contra a raiva deve ser administrada nos contactos de categoria III ou a indivíduos imunodeprimidos, tais como, portadores de infecção

HIV/SIDA. A administração da imunoglobulina humana contra a raiva não está indicada 7 dias após a primeira dose da vacina. Numa situação de vacinação prévia, a administração da vacina é feita numa só dose, por via intramuscular, não sendo necessário imunoglobulina humana contra a raiva (DGS, 2013).

Percebemos assim, que o tratamento da raiva baseia-se em três realidades, a limpeza da ferida, a administração da vacina da raiva e a administração de imunoglobulina humana contra a raiva.

A imunoglobulina humana contra a raiva pode ser de origem humana (produzida no homem) ou equina (produzida em cavalos). Ambas são produzidas através de um processo de vacinação de cavalos ou humanos, obtendo-se através do plasma os anticorpos do vírus da raiva. Na administração da imunoglobulina humana contra a raiva humana são necessárias 20 UI/kg, já a imunoglobulina humana contra a raiva equina são 40 UI/kg (Both et al., 2013; OMS, 2014).

A imunoglobulina humana contra a raiva é um derivado do plasma e, como tal, todos os protocolos de segurança são aplicados. Presentemente, são vários os anticorpos monoclonais humanos em processo de investigação. Também os anticorpos monoclonais derivados de hibridoma de murino e os derivados de plantas são bastante pesquisados. É certo que os anticorpos monoclonais humanos são os eleitos, contudo os anticorpos monoclonais de murino não estão contra-indicados em humanos (Both et al., 2013).

Actualmente, em Portugal, não se encontra disponível imunoglobulina humana contra a raiva (INFARMED, 2006, 2014b).

3.2.4.6. Imunoglobulina humana contra a varicela

A varicela é uma infecção viral contagiosa bastante comum na infância e é causada pelo Vírus Varicela-Zóster (VVZ). Após a primeira manifestação da doença, o indivíduo desenvolve imunidade e não pode contraí-la de novo. Assim, o vírus permanece inactivo no tecido nervoso e, mais tarde, pode tornar-se reactivo, provocando herpes zóster (Otto, Hofmann, Finke, Zimmermann, & Ruprecht, 2014; Papaloukas, Giannouli, & Papaevangelou, 2014).

Tanto a infecção primária como a reactivação do vírus pode provocar complicações neurológicas, particularmente meningite, encefalite viral, meningoencefalite, cerebelite

pós-infecciosa, mielite ou vasculite cerebral, que resulta na produção de anticorpos específicos para a VVZ, no espaço subaracnóide. Além disso podem surgir infecções da pele e dos tecidos moles, provocadas por *Streptococcus* e *Staphylococcus* (Otto et al., 2014; Papaloukas et al., 2014).

O DNA do vírus da varicela encontra-se nas secreções respiratórias e nas secreções vesiculares cutâneas. O contacto directo com VVZ, através da inalação das partículas suspensas no ar (tosse, espirros ou fala) ou das lesões cutâneas, permite a transmissão do vírus (Papaloukas et al., 2014).

O período de incubação da varicela é de 10 a 21 dias e o período de contágio são 10 dias após a contaminação. No período de incubação o vírus replica-se atingindo o baço, o fígado e outros órgãos. Após esse período aparecem os sintomas, tais como, febre, mal-estar geral e erupções cutâneas com muito prurido. Inicialmente, as vesículas são eritematosas, passando a um estado de pústula e, depois, pústula com crosta. O aparecimento das vesículas começa no tronco e na face, alastrando-se para o resto do corpo (Papaloukas et al., 2014).

A vacina contra a varicela não está no PNV, contudo pode ser administrada a partir dos 12 meses ou a indivíduos expostos à doença (DGS, 2012a). A ausência da vacina no PNV é questionável, pois a prescrição depende do médico, o que reduz a taxa de protecção. Em Portugal, sabe-se que apenas 63% das crianças estão vacinadas (Garrido & Ferreira, 2012).

A vacina contra a varicela induz o organismo na produção de anticorpos específicos para o VVZ, sendo a imunidade mediada por células T. Os anticorpos produzidos vão ser úteis nas subsequentes exposições ao vírus, mas com o avançar da idade ou em situação de imunossupressão, essa imunidade adquirida não consegue responder, reactivando o VVZ, popularmente chamado de “Zona” (Papaloukas et al., 2014).

A administração da vacina contra a varicela reduz a ocorrência de VVZ, mas os recém-nascidos e os imunodeprimidos continuam a ser doentes de risco. A imunoglobulina humana contra a varicela (Ig antivaricela) é aconselhada a estes doentes com alto risco de adquirir varicela e também a pessoas com risco de exposição ao VVZ (Maranich & Rajnik, 2009).

A Ig antivaricela, IgG específicas contra a varicela, é utilizada na profilaxia pós-exposição do VVZ. As Ig humanas específicas têm altos níveis de anticorpos contra a varicela, o que potencia a prevenção e atenuação da infecção e, posteriormente, da doença (Maranich & Rajnik, 2009).

Num estudo verificou-se que um doente com gamaglobulinémia ligada ao cromossoma X, doença genética rara caracterizada por um bloqueio na maturação da célula B, resultando na produção de anticorpos, foi tratado com Ig antivaricela. Contudo, desenvolveu varicela zóster ligeira, mesmo com os níveis de anticorpo normal (2,03 UI/ml) (Fadeyi & Tran, 2013; Nobre et al., 2014).

Segundo Maranich e Rajnik (2009), a administração profiláctica de Ig antivaricela a doentes imunodeprimidos ou com alto risco de exposição ao VVZ, é uma mais valia para retardar o aparecimento da doença.

A Ig antivaricela é utilizada na prevenção da varicela ou herpes zóster em pacientes imunocomprometidos expostos ao vírus da varicela (Guirguis & Wood, 2010).

Após transfusões de plasma ou sangue e a administração de imunoglobulina humana normal ou imunoglobulina humana contra a varicela, a vacina viva contra a varicela deve ser adiada, no mínimo 5 meses, pois estes produtos contêm anticorpos contra o vírus varicela zóster (RCM, 2014d).

A comercialização de Ig antivaricela tem sofrido algumas oscilações no Mundo inteiro, pois a sua AIM é complexa, pelo facto de ser um tratamento profiláctico muito forte para um espaço de tempo muito curto (Maranich & Rajnik, 2009). Actualmente, em Portugal, a Ig antivaricela (Tabela 24) encontra-se com estado caducado e, como tal, espera aprovação (INFARMED, 2006, 2014b).

Tabela 24 – Dosagem disponível em Portugal de Imunoglobulina humana contra a varicela e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Imunoglobulina humana contra a varicela	Solução injectável	25 UI/ml

3.2.4.7. Imunoglobulina humana normal

A imunoglobulina humana normal contém IgG com um espectro alargado de anticorpos contra agentes infecciosos, é composta por proteína humana, onde 95% é imunoglobulina distribuída pelas diferentes subclasses (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) (RCM, 2014c). A IgG é o anticorpo principal na resposta imunológica e, o mais importante aquando da incapacidade de produzir anticorpos face a determinada infecção (Laursen et al., 2014).

A imunoglobulina humana tem a função de regular o sistema imunitário, actuando na expressão e na função dos receptores Fc, no complemento de activação, nos níveis de citocinas, na regulação da rede idiotípica e, por fim, na proliferação celular. Além disso, as Ig têm um papel importante nas células do sistema imunitário, tais como, células dendríticas, linfócitos B, macrófagos e linfócitos T (Quinti, Coluzzi, Pulvirenti, Prezzo, & Girelli, 2013).

As imunoglobulinas polivalentes, como a IgG humana, exercem uma função protectora do organismo contra microrganismos patogénicos. As Ig permitem restabelecer o equilíbrio do sistema imunológico. Os níveis séricos de IgG devem ser 1000 mg/dl para garantir a eliminação de microrganismos patogénicos. É a partir deste valor que deve ser escolhido o regime terapêutico para cada pessoa (Quinti et al., 2013).

Visto que esta terapêutica é obtida do plasma humano, as preparações de IgG contém vários anticorpos naturais, que estão presentes no soro, independentemente da estimulação antigénica. Contudo, a quantidade de IgG destas preparações é muito semelhante às IgG presentes no plasma humano (Quinti et al., 2013).

A gamaglobulinémia ligada ao cromossoma X impede a produção de IgG funcional, tornando necessária a terapia de substituição com IgG humana (Fadeyi & Tran, 2013).

A IgG humana é um derivado do plasma e o seu uso está bastante em voga, particularmente na imunodeficiência, doenças neurológicas e doenças auto-imunes (por exemplo, púrpura trombocitopénica idiopática e polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica). A diminuição dos níveis séricos de Ig humana pressupõe complicações ao nível da produção de anticorpos contra um agente infeccioso específico, o que pode originar infecções bacterianas graves (Fadeyi & Tran, 2013; Laursen et al., 2014).

A imunoglobulina humana normal é utilizada na terapêutica de substituição em adultos e crianças com síndromas de imunodeficiência primária, como por exemplo, gamaglobulinémia e hipogamaglobulinémia congénita, imunodeficiência comum variável, imunodeficiência combinada grave e deficiência nas subclasses de IgG com infecções recorrentes. Também, é utilizada na terapêutica de substituição no mieloma ou leucemia linfática crónica, com hipogamaglobulinémia secundária grave e infecções recorrentes (RCM, 2014c).

A preparação é feita a partir de, pelo menos, 1000 doações. O pico plasmático máximo é atingido após 4 dias e a sua distribuição é semelhante à do plasma humano nativo. A

administração da imunoglobulina humana normal pode comprometer os efeitos das vacinas de vírus vivos atenuados (RCM, 2014c).

A imunoglobulina humana normal é administrada, preferencialmente, por via subcutânea, contudo pode ser injectada por via intramuscular. Assim, caso seja administrada por via intramuscular a dose cumulativa mensal terá de ser dividida semanalmente, para manter o volume injectado baixo e assim diminuir o desconforto após a administração. Como tal, só em situações excepcionais é administrada por via intramuscular (RCM, 2014c).

A via intramuscular apenas é utilizada na imunização passiva em caso de contacto com hepatite A, sarampo, poliomielite ou rubéola. A via intravenosa apenas é utilizada quando as outras estão contra-indicadas e no caso de deficiências imunológicas adquiridas, na púrpura trombocitopénica (hematológicas), Síndroma de Guillain-Barré (neurológicas) e Síndroma de Kawasaki (dermatológicas) (Guirguis & Wood, 2010).

Na terapêutica de substituição, a dosagem deve ser controlada de modo a manter 4 – 6 g/l de IgG circulante. Por vezes, é necessária uma dose de carga de, no mínimo, 0,2 – 0,5 g/kg, durante uma semana. Se for administrada num dia aleatório, a dose de carga é 0,1 – 0,15 g/kg de peso corporal. Quando os níveis de IgG atingem o estado estacionário, a dose de manutenção são 0,4 – 0,8 g/kg mensalmente (RCM, 2014c).

A perfusão subcutânea pode ser feita em casa, pelo próprio doente, com o auxílio de uma bomba infusora de 10 ml/h/bomba. A injeção intramuscular é feita, apenas, no meio hospitalar por um médico ou enfermeiro (RCM, 2014c).

Antes da administração deve-se verificar se o medicamento está à temperatura ambiente ou corporal, não sendo permitido utilizar dispositivos de aquecimento para acelerar o arrefecimento. Também, é importante verificar se o líquido está transparente ou com uma cor amarelo-pálido a ligeiramente acastanhado, caso contrário não, isto é, apresente turvação e partículas não pode ser administrado (RCM, 2014c).

A administração de imunoglobulinas é considerada uma terapêutica segura e eficiente, mas os efeitos adversos aquando da sua administração são passíveis de surgir. Os efeitos adversos: choque anafilático, reacções anafiláticas/anafilatóides, reacções de hipersensibilidade, tonturas, cefaleias, tremor, parestesia, aumento da frequência cardíaca, taquicardia, algidez periférica, hipotensão, hipertensão, rubor, palidez, dispneia, dor abdominal, parestesia bucal, prurido, eritema, cara inchada, urticária, erupção máculopapulosa, dermatite alérgica, hiperidrose, rigidez musculoesquelética,

dorsalgias, arrepios, dor, sensação de calor prurido, mal-estar torácico, pirexia, mal-estar geral e, por fim, tumefacção, hemorragia, dor, hematoma e eritema no local de injeção (RCM, 2014c).

Um dos efeitos adversos mais comuns é a toxicidade hematológica, tais como, a hemólise das hemácias, leucopénia, neutropénia e monocitopénia. Além disso, pode haver risco de trombose, AVC, embolismo pulmonar, trombose venosa profunda e eventos trombóticos arteriais (por exemplo, EAM) (Quinti et al., 2013).

Outras reacções adversas possíveis, são a reacção no local da inieção (por exemplo, dor, eritema, edema), hipotensão, diarreia, náuseas, vómitos, artralgia, mialgia, fadiga, febre, *rash* cutâneo, dor de cabeça, taquicardia, arrepios, Síndrome de Stevens-Johnson, hemólise, disfunção hepática, anafilaxia, meningite asséptica, insuficiência renal aguda, Síndrome da angústia respiratória aguda e lesão pulmonar aguda (Quinti et al., 2013).

O prazo de validade das preparações de imunoglobulina humana normal (Tabela 25) difere consoante os fornecedores, assim como as condições de conservação. Contudo, na maioria dos casos, é conservada entre 2 e 8 °C e durante o prazo de validade pode ser conservada à temperatura ambiente, no máximo até 25 °C, durante 6 semanas, sendo necessário registar a data de transferência para a temperatura ambiente. Após estar à temperatura ambiente, não pode ser novamente colocado no frigorífico (INFARMED, 2006, 2014b).

Tabela 25 – Dosagens disponíveis em Portugal de Imunoglobulina humana normal e respectiva forma farmacêutica (INFARMED, 2006, 2014b).

DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem
Imunoglobulina humana normal	Solução para perfusão	50 mg/ml
		100 mg/ml
		160 mg/ml
		165 mg/ml
		200 mg/ml

3.3. Obtenção de hemoderivados a nível industrial

3.3.1. Fraccionamento do plasma

No Mundo inteiro são utilizados 17 milhões de litros de plasma para fraccionamento, por ano. Os donativos de plasma são escassos para a população e, como tal, o fraccionamento tornou-se um método ideal para aumentar a quantidade de proteínas extraídas do plasma e aumentar o seu rendimento (Burnouf, 1995).

A nível industrial, o fraccionamento do plasma é feito a partir das grandes “pools” de plasma, com o intuito de obter proteínas plasmáticas para a reposição em pacientes com défice congénito ou adquirido (Bernal et al., 2002).

A adição de anticoagulantes (por exemplo, heparina e antitrombina) são vulgarmente utilizados na produção de factores de coagulação, com o objectivo de diminuir a possibilidade de activação dos factores. No final do processo, a concentração de anticoagulantes deve ser residual. Além destes componentes, o carvão, a bentonita e a sílica coloidal são utilizados para retirar várias impurezas (por exemplo, pigmentos, lipoproteínas, entre outros) (EMA, 2011).

Os processos de fabrico dos medicamentos derivados do plasma são fundamentais para alcançar um produto seguro e eficaz. Estes processos incluem os procedimentos de purificação/fraccionamento (métodos de precipitação e métodos cromatográficos) e a inactivação viral ou a remoção de agentes contaminantes (Bernal et al., 2002).

3.3.1.1. Métodos de precipitação

O plasma retirado de um voluntário saudável é fraccionado por precipitação com etanol e, de seguida, purificado através de técnicas cromatográficas. A partir das várias fracções obtidas, é possível obter os diferentes derivados do plasma (Laursen et al., 2014).

Os métodos de precipitação incluem métodos físicos e métodos físico-químicos. O método físico tem por base a crioprecipitação e é usado como o primeiro passo na produção de concentrados de FVIII. Posteriormente, são necessárias técnicas de purificação do FVIII, nomeadamente a precipitação, a adsorção de outros factores de coagulação, a separação cromatográfica e a inactivação viral. Os métodos físico-químicos baseiam-se no fraccionamento com etanol através do Método de Cohn (método clássico). Este método é amplamente utilizado na obtenção de albumina e de imunoglobulinas. Assim, este método leva à produção de preparações de albumina e IgG, de acordo com os seguintes parâmetros: concentração de etanol, pH, temperatura, força iónica e teor de proteína (Bernal et al., 2002; Burnouf, 1995; EMA, 2011).

O etanol é usado em todas as fases de fraccionamento de plasma e isso justifica-se pelo facto de ter baixo peso molecular, ser pouco volátil a temperaturas baixas e ter um enorme poder bacteriostático (Lucena et al., 2010). A utilização do etanol no

fraccionamento do plasma humano apresenta como vantagens a baixa toxicidade, efeitos bacteriostáticos e eliminação do HIV. Apesar disto, apresenta como desvantagem a baixa especificidade na purificação de proteínas plasmáticas e a desnaturação das proteínas lábeis, em condições de pH baixo (Burnouf, 1995).

Como tal, o Método de Cohn consiste na precipitação de proteínas em função do seu ponto isoeléctrico. A precipitação das proteínas começa das menos solúveis para as mais solúveis, obtendo assim diferentes fracções proteicas. As fracções são o crioprecipitado (para obter concentrados de FVIII e fvW), a fracção I (para obter concentrados de fibrinogénio), a fracção II + III (por purificação, origina as imunoglobulinas intramusculares e intravenosas), a fracção IV (por purificação, permite obter concentrados de antitrombina III e alfa-1-ntitripsina) e a fracção V (por purificação, permite obter a albumina humana) (Bernal et al., 2002).

3.3.1.2. Métodos cromatográficos

Desde o início dos anos setenta que se utiliza a cromatografia na extracção de derivados de plasma, tornando-se um grande achado a nível industrial desde os anos oitenta, pelo facto de passar por um grande controlo na sua purificação e segurança (Burnouf, 1995). Os métodos cromatográficos utilizados na purificação e no fabrico de hemoderivados são diversos. A escolha do método mais eficaz tem por princípio o rendimento e a selectividade do processo. Os factores que condicionam o rendimento dos métodos cromatográficos são as resinas cromatográficas, a capacidade da coluna, a natureza e concentração das proteínas do produto, a temperatura do processo, o tempo de contacto, a força iónica e o pH dos tampões (EMA, 2011).

A cromatografia permite separar moléculas a partir de uma solução líquida, e assim, purificar factores de coagulação, imunoglobulinas e albumina, a partir do plasma (Guirguis & Wood, 2010).

A purificação cromatográfica tornou-se essencial, também na remoção viral, tal como, a melhoria das características dos materiais de embalagem. Todas estas técnicas têm vindo a substituir os tradicionais métodos de precipitação em etanol utilizados na recuperação da albumina (Burnouf, 1995). Estes novos métodos permitem uma maior especificidade e selectividade, o que possibilita uma recolha de produtos biológicos com maior grau de pureza e em condições de conservação ideais (Burnouf, 1995).

A utilização da cromatografia, na obtenção dos derivados de plasma terapêutico, é cada vez mais útil no tratamento de pessoas com problemas hematológicos (Burnouf, 1995). Além disso, devido à escassez de plasma, vários produtos terapêuticos podem ser extraídos ao mesmo tempo, a partir do mesmo “*pool*” de plasma. Para tal, é necessário haver compatibilidade nos processos de purificação das diversas proteínas, isto é, sob condições que não afectem a qualidade e recuperação dos produtos (Burnouf, 1995). Os métodos cromatográficos utilizados são: cromatografia de troca iónica, cromatografia de afinidade, cromatografia por exclusão e cromatografia de interacção hidrofóbica (Anexo 6).

3.3.1.3. Inactivação viral

Com a administração de derivados do plasma, a probabilidade de haver transmissão viral através do sangue tem vindo a diminuir com o uso de novas técnicas de inactivação viral durante a produção (Franchini, 2010).

A inactivação ou a remoção de vírus é considerada um dos procedimentos mais importantes no fabrico de hemoderivados. Esta etapa deve estar descrita de forma bastante clara e devidamente validada para garantir a qualidade do produto final. É um processo bastante complexo, pois há vírus presentes no plasma que são resistentes aos métodos de inactivação ou remoção viral. Por exemplo, o parvovírus é um vírus sem invólucro, estável a uma vasta gama de temperaturas, pelo que o tratamento térmico se torna ineficaz (EMA, 2011).

Como tal, é necessário adaptar as etapas do processo ao amplo espectro de vírus a inactivar ou remover, para melhorar a segurança do produto final. O desenvolvimento de métodos eficazes é fulcral, pois o material de partida pode conter vírus desconhecidos e o aparecimento de novos vírus pode ocorrer a qualquer momento (EMA, 2011).

É certo que os procedimentos de purificação/fraccionamento (por exemplo, cromatografia) podem ser benéficos na remoção de vírus. Contudo, a administração destes factores de coagulação e imunoglobulinas obtidas somente por este processo, sem inactivação viral, contribui para a transmissão viral (EMA, 2011).

Sendo assim, devem ser estabelecidos métodos para a inactivação ou a remoção viral. E são os seguintes (Anexo 7): precipitação com etanol, aquecimento em solução aquosa,

aquecimento de produtos liofilizados, tratamento solvente/detergente, filtração viral (nanofiltração) e pH baixo.

Os produtos obtidos do plasma humano, para os vírus com envólucro, são seguros. Já os vírus sem envólucro têm maior risco de contaminação do doente, mas este risco é baixo, devido aos anticorpos neutralizantes presentes nas “pools” de plasma.

Na produção de factores de coagulação, a inactivação e remoção viral são essenciais, pois a transmissão de vírus sem envólucro (por exemplo, hepatite A e parvovírus B19) através do FIX era muito comum. Deve ser utilizado um método de filtração adicional (nanofiltração), para remover os restantes vírus (EMA, 2011).

O FVIII, o fvW e o fibrinogénio são moléculas grandes, o que torna difícil separá-las dos vírus, através da separação consoante o tamanho das partículas. Ainda assim, o parvovírus B19 é muito resistente, sendo necessário adoptar outra técnica: a pasteurização com uma matriz adequada ou o tratamento com calor seco e, posteriormente, a filtração (com tamanho dos poros adaptados para os factores de coagulação) (EMA, 2011).

A albumina é obtida por processos de purificação/fraccionamento e, de seguida, a pasteurização para permitir a remoção viral. As imunoglobulinas são bastante bem sucedidas na inactivação de vírus sem envólucro, pois têm na sua constituição anticorpos que os neutralizam. Contudo, a utilização de, pelo menos, um método para a inactivação ou remoção viral é necessário. A precipitação com etanol é eficaz para vírus sem envólucro. Caso não seja, deve-se adicionar outro método ao processo. Também, a filtração com poros entre 15 e 20 nm é eficaz na remoção de vírus sem envólucro, para a obtenção de imunoglobulinas (EMA, 2011).

Tabela 26 – Resumo de todos os hemocomponentes e hemoderivados, e respectiva apresentação, temperatura de armazenagem, indicações clínicas e cuidados na administração.

Produto	Apresentação	Temperatura de armazenagem	Indicações clínicas	Cuidados na administração
Sangue total	<i>Proveniente do banco de sangue</i>	2 – 6 °C	Reposição de hemácias;	Compatibilidade do sistema ABO e RhD; Administrar, no máximo, 30 minutos após retirar do refrigerador;
Concentrado de hemácias		2 – 6 °C	Reposição de hemácias; Reposição cristaloídes ou colóide; Anemias;	
Concentrado de plaquetas		20 – 24 °C (72 horas)	Tratamento de hemorragias;	
Plasma humano	Solução para perfusão	20 – 25 °C (4 horas); 4 °C (8 horas); – 18 °C (4 anos)	Reposição de factores de coagulação; Reversão do efeito anticoagulante;	Compatibilidade do sistema ABO; Usar imediatamente após abertura;
Plasma fresco congelado	<i>Proveniente do banco de sangue</i>	– 25 °C (1 ano);		Compatibilidade do sistema ABO; Administrar à Tamb;
Crioprecipitado		– 25 °C (1 ano)	Alternativa ao concentrado de FVIII;	Compatibilidade do sistema ABO;
Albumina humana	Solução para perfusão	< 25 °C (3 anos)	Expansor da volémia; Choque hemorrágico; Síndrome nefrótico; Síndrome hepato-renal;	Pode ser necessário associar um diurético (ascite); Não diluir com água para injectáveis; Não utilizar em nutrição parentérica;
Factor VII	Pó e solvente para solução injectável	< 25 °C (2 anos)	Tratamento e profilaxia da hemorragia em doentes hemofílicos com inibidores adquiridos do FVIII e FIX;	Usar, no máximo, 3 horas após a reconstituição;
Eptacog alfa	Pó e solvente para solução injectável	< 25 °C (3 anos);	Tratamento e profilaxia da hemorragia em doentes hemofílicos com inibidores adquiridos do FVIII e FIX;	Usar, no máximo, 6 horas (a 25 °C) ou 24 horas (2 – 8 °C), após a reconstituição;
Factor VIII	Pó e solvente para solução injectável	2 – 8 °C (1 ano); < 25 °C (3 meses)	Tratamento e profilaxia da hemofilia A;	Não congelar; Usar 3 horas após a reconstituição;

Octocog alfa	Pó e solvente para solução injetável	2 – 8 °C (2 anos); < 25 °C (3 meses)		Usar, no máximo, 3 horas (a 25 °C) após a reconstituição;
Moroctocog alfa		2 – 8 °C (2 anos); < 25 °C (3 meses)		
Simoctocog alfa		2 – 8 °C (2 anos)		Usar, no máximo, 24 horas (a 25 °C), após a reconstituição;
Turoctocog alfa		2 – 8 °C (2 anos); < 30 °C (6 meses)		Usar, no máximo, 4 horas (a < 30 °C) ou 24 horas (2 – 8 °C), após a reconstituição;
Factor de von Willebrand		< 25 °C (3 anos)	Tratamento e profilaxia de hemorragias na doença de von Willebrand	Usar, no máximo, 24 horas (a < 25 °C) após a reconstituição; Deve ser administrado juntamente com a Desmopressina;
Factor IX		2 – 8 °C (1 ano); < 25 °C (1 mês)	Tratamento e profilaxia da hemofilia B	Usar 3 horas após a reconstituição; Não recolocar no refrigerador;
Nonacog alfa		2 – 8 °C (3 anos); < 25 °C (1 mês)		Usar, no máximo, 3 horas (a 25 °C) após a reconstituição;
Cola de fibrina	Cola para tecidos	< 25 °C (72 horas, 14 dias ou 3 anos, consoante formulação)	Agente hemostático e selante;	Conservar ao abrigo da luz, não congelar;
Complexo de protrombina	Pó e solvente para solução injetável	< 25 °C (2 anos)	Tratamento e profilaxia de hemorragias (deficiências congénita de FII e FX); Reversão do efeito anticoagulante;	Usar, no máximo, 8 horas (2 – 8 °C) após a reconstituição;
Fibrinogénio humano	Pó e solvente para solução injetável	< 25 °C (5 anos)	Terapêutica e profilaxia de diáteses; Hipofibrinogenémia;	Usar, no máximo, 8 horas (a < 25 °C) após a reconstituição;

Proteína C humana		2 – 8 °C (2 anos); < 25 °C (6 meses)	Deficiência congénita de proteína C;	Verificar INR em doentes com Varfarina;
Antitrombina III		2 – 8 °C (3 anos); < 25 °C (1 mês)	Deficiência de antitrombina III congénita ou adquirida;	Juntamente com heparina pode aumentar o risco de hemorragia; Usar, no máximo, 12 horas após a reconstituição;
Alfa-1-antitripsina		< 25 °C (2 anos)	Terapêutica crónica de doentes com deficiência em inibidores da alfa-1-proteinase;	Verificar alterações no FEV1; Não congelar; Usar, no máximo, 3 horas (a 25 °C) após a reconstituição;
Imunoglobulina humana contra o antígeno D	Solução injectável	2 – 8 °C (30 – 36 meses)	Sensibilização e prevenção da imunização Rh em mulheres RhD – e feto RhD +;	
Imunoglobulina humana contra o CMV	Solução para perfusão	2 – 8 °C (3 anos)	Profilaxia das manifestações clínicas da infecção com CMV;	Garantir que o doente está hidratado; Monitorizar a excreção urinária;
Imunoglobulina humana contra a hepatite B	Solução injectável	2 – 8 °C (3 anos)	Imunoprofilaxia da hepatite B;	A solução deve estar à temperatura corporal; Está contra-indicada por via intramuscular;
Imunoglobulina humana contra o tétano	Solução injectável	2 – 8 °C (3 anos)	Profilaxia em pessoas com feridas recentes, com PNV incompleto;	Aguardar 3 meses para administrar vacinas com vírus vivos;
Imunoglobulina humana contra a raiva	<i>Não comercializada em Portugal</i>	2 – 8 °C (4 anos)	Mordedelas ou arranhões (cães, morcegos e gatos); Contaminação de mucosas com saliva contaminada;	
Imunoglobulina humana contra a varicela	Solução injectável	2 – 8 °C (2 anos)	Profilaxia pós-exposição VVZ;	Aguardar 5 meses para administrar a vacina viva contra a varicela, Ig anti-VVZ e IgG;
Imunoglobulina humana normal	Solução para perfusão	2 – 8 °C (3 anos); < 25 °C (6 semanas)	Terapêutica de substituição de crianças ou adultos com Síndromas de imunodeficiência primária;	Verificar se está à temperatura corporal antes de administrar; A injeção intramuscular, apenas, no meio hospitalar;

4. CONCLUSÃO

A terapêutica com hemocomponentes e hemoderivados é uma prática bastante comum. Para tal é necessário que haja pessoal qualificado, que garanta que todo o processo foi realizado de forma segura e eficaz.

O farmacêutico hospitalar tem a responsabilidade de fazer a conferência da recepção e a supervisão deste processo, assim como validar a prescrição. Deve assegurar a selecção, aquisição, armazenamento e distribuição, participar nas formações para profissionais de saúde na área dos derivados do sangue e incentivar o uso racional destes medicamentos. É também, o farmacêutico que, a cada dispensa de hemoderivados, verifica o preenchimento dos quadros A e B, modelo 1804, e preenche o quadro C. Posteriormente, realizar a dispensa do hemoderivado, juntamente com a “Via Serviço”. Actualmente, os produtos obtidos por tecnologia recombinante têm a vantagem de reduzir a transmissão viral para o receptor e, também, diminuir o aparecimento de inibidores. Como tal, a indústria farmacêutica deve investir no desenvolvimento destes novos medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

- Abt, N. B., Streiff, M. B., Gocke, C. B., Kickler, T. S., & Lanzkron, S. M. (2014). Idiopathic acquired hemophilia a with undetectable factor VIII inhibitor. *Hindawi Publishing Corporation*, 2014(1), 2–5. doi:10.1155/2014/484563
- Agarwal, M. B., & Patnaik, M. (2005). Recombinant activated factor VII (rFVIIa, NovoSeven®). *Journal of the Association of Physicians of India*, 53(1), 717–720.
- Alba-Domínguez, M., López-Iera, A., Garrido, S., Nozal, P., González-Granado, I., Melero, J., ... López-Trascasa, M. (2012). Complement factor I deficiency: a not so rare immune defect . Characterization of new mutations and the first large gene deletion. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7(42), 1–8. doi:10.1186/1750-1172-7-42
- Arnékian, V., Camous, J., Fattal, S., Rézaiguia-Delclaux, S., Nottin, R., & Stéphan, F. (2012). Use of prothrombin complex concentrate for excessive bleeding after cardiac surgery. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 15(3), 382–389. doi:10.1093/icvts/ivs224
- Arroyo, V., García-Martínez, R., & Salvatella, X. (2014). Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 61(2), 396–407. doi:10.1016/j.jhep.2014.04.012
- Bain, B. J. (2006). *Blood cells: a practical guide* (4^a ed.). Londres, Inglaterra: Blackwell Publishing, Ltd.
- Bartosh, N. S., Tomlin, T., Cable, C., & Kathleen, H. (2013). Newly diagnosed congenital factor VII deficiency and utilization of recombinant activated factor VII (NovoSeven®). *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 5(1), 53–58.
- Baxter. (2014). Indução à tolerância imunológica (ITI). *Baxter Healthcare Corporation*. Disponível em http://www.knowinhibitors.com/pt/2_treatment/2_3_2_immune_tolerance_induction.html
- Bernal, C., Jódar, R., & Montoro, B. (2002). Hemoderivados: actualización. In *Formación continuada para Farmacéuticos de Hospital* (pp. 59–91). Madrid, Espanha: Fundación Promedic.
- Berntorp, E., Keeling, D., Makris, M., Tagliaferri, A., Male, C., Mauser-Bunschoten, E. P., ... Rendo, P. (2012). A prospective registry of European haemophilia B patients receiving nonacog alfa, recombinant human factor IX, for usual use. *Haemophilia*, 18(4), 503–509. doi:10.1111/j.1365-2516.2011.02685.x
- Both, L., Dolleweerd, Craig van Wright, E., Banyard, A. C., Bulmer-Thomas, B., Selden, D., Altmann, F., ... Ma, J. K.-C. (2013). Production, characterization, and antigen specificity of recombinant 62-71-3, a candidate monoclonal antibody for rabies prophylaxis in humans. *The FASEB Journal*, 27(5), 2055–2065. doi:10.1096/fj.12-219964
- Brodde, M. F., & Kehrel, B. E. (2010). Markers of blood cell activation and complement activation in factor VIII and von Willebrand factor concentrates. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 37(4), 175–184. doi:10.1159/000316908
- Burnouf, T. (1995). Chromatography in plasma fractionation: benefits and future trends. *Journal of Chromatography B: Biomedical Applications*, 664(1), 3–15.
- Butenas, S., Orfeo, T., & Mann, K. G. (2009). Tissue factor in coagulation: which? where? when? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(12), 1989–1996. doi:10.1161/ATVBAHA.108.177402
- Campbell, J. E., Meledeo, M. A., & Cap, A. P. (2014). Comparative response of platelet fV and plasma fV to activated protein C and relevance to a model of acute traumatic coagulopathy. *PloS One*, 9(6), 1–10. doi:10.1371/journal.pone.0099181

- Cancio, M. I., Reiss, U. M., Nathwani, A. C., Davidoff, A. M., & Gray, J. T. (2013). Developments in the treatment of hemophilia B: focus on emerging gene therapy. *The Application of Clinical Genetics*, 6(1), 91–101. doi:10.2147/TACG.S31928
- Casas, A., Salve, M. L., Amich, S., & Prieto, S. (1994). *Laboratorio de hematología* (1^a ed.). Madrid, Espanha: McGRAW-HILL - Interamericana de España.
- Castaldo, G., Nardiello, P., Bellitti, F., Santamaria, R., Rocino, A., Coppola, A., ... Salvatore, F. (2003). Haemophilia B: from molecular diagnosis to gene therapy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 41(4), 445–451. doi:10.1515/CCLM.2003.067
- Chen, J., Hu, L., Wu, M., Zhong, T., Zhou, Y., & Hu, Y. (2012). Kinetics of IgG antibody to cytomegalovirus (CMV) after birth and seroprevalence of anti-CMV IgG in Chinese children. *Virology Journal*, 9(304), 1–7. doi:10.1186/1743-422X-9-304
- Cho, M.-J., Jeon, U.-B., Choo, K.-S., & Lee, H.-D. (2014). Percutaneous ultrasound-guided thrombin injection is effective even in infants with external iliac artery pseudoaneurysms. *Korean Journal of Pediatrics*, 57(4), 199–201. doi:10.3345/kjp.2014.57.4.199
- Clevenger, B., & Mallett, S. V. (2014). Transfusion and coagulation management in liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, 20(20), 6146–6158. doi:10.3748/wjg.v20.i20.6146
- Collins, C. H., Braga, L. G., & Bonato, P. S. (2006). *Fundamentos de cromatografia*. Campinas, Brasil: Unicamp.
- Conroy, N., Vlack, S., Williams, J. M., Patten, J. J., Horvath, R. L., & Lambert, S. B. (2013). Using serology to assist with complicated post-exposure prophylaxis for rabies and Australian bat lyssavirus. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(2), 1–5. doi:10.1371/journal.pntd.0002066
- Coppola, A., Tagliaferri, A., Calizzani, G., Candura, F., Franchini, M., Ruosi, C., ... Di Minno, G. (2013). Clinical use and the Italian demand for activated prothrombin complex and activated recombinant factor VII concentrates. *Blood Transfusion*, 11(4), s101–s109. doi:10.2450/2013.016s
- Croom, K. F., & McCormack, P. L. (2008). Recombinant factor VIIa (eptacog alfa): a review of its use in congenital hemophilia with inhibitors, acquired hemophilia, and other congenital bleeding disorders. *BioDrugs*, 22(2), 121–136.
- Czer, L. S. C., Ruzza, A., Vespignani, R., Rafiei, M., Pixton, J. R., Awad, M., ... Trento, A. (2011). Prophylaxis of cytomegalovirus disease in mismatched patients after heart transplantation using combined antiviral and immunoglobulin therapy. *Transplantation Proceedings*, 43(5), 1887–1892. doi:10.1016/j.transproceed.2011.01.189
- Dahlback, B., & Villoutreix, B. O. (2003). Molecular recognition in the protein C anticoagulant pathway. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1(7), 1525–1534.
- Dajak, S., Roje, D., Haspl, Z. H., & Maglic, P. E. (2014). The importance of antenatal prevention of RhD immunisation in the first pregnancy. *Blood Transfusion*, 12(3), 410–415. doi:10.2450/2014.0167-13
- DeMeo, D. L., & Silverman, E. K. (2004). Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax*, 59(3), 259–264. doi:10.1136/thx.2003.006502
- Detterich, J. A., Sangkatumvong, S., Kato, R., Dongelyan, A., Bush, A., Khoo, M., ... Wood, J. C. (2014). Patients with sickle cell anemia on simple chronic transfusion protocol show gender differences for hemodynamic and hematologic responses to transfusion. *Transfusion*, 53(5), 1059–1068. doi:10.1111/j.1537-2995.2012.03961.x. Patients

- Dimichele, D. M., Hoots, W. K., Pipe, S. W., Rivard, G. E., & Santagostino, E. (2007). International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia*, 13(1), 1–22.
- Direcção Geral da Saúde. (2001). Vacina contra a hepatite B: actualização da vacinação gratuita de grupos de risco.
- Direcção Geral da Saúde. (2007). Profilaxia da Isoimunização Rh.
- Direcção Geral da Saúde. (2012a). Programa Nacional de Vacinação 2012.
- Direcção Geral da Saúde. (2012b). Utilização clínica de plasma fresco congelado no adulto (PFC).
- Direcção Geral da Saúde. (2013). Profilaxia da raiva humana.
- Dolapcioglu, C., Soylu, A., Kendir, T., Ince, A. T., Dolapcioglu, H., Purisa, S., ... Ovunc, O. (2014). Coagulation parameters in inflammatory bowel disease. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(5), 1442–1448.
- Douglas, A. G. L., Rafferty, H., Hodgkins, P., Nagra, A., Foulds, N. C., Morgan, M., & Temple, I. K. (2010). Persistent fetal vasculature and severe protein C deficiency. *Molecular Syndromology*, 1(2), 82–86. doi:10.1159/000302372
- Erfanian, R., Firouzi, M., Nabian, M. H., Darvishzadeh, M., Zanjani, L. O., Zadegan, S. A., & Kamrani, R. S. (2014). Comparison of a new single-donor human fi brin adhesive with suture for posterior tibial nerve repair in rat: biomechanical resistance and functional analysis. *Chinese Journal of Traumatology*, 17(3), 146–152. doi:10.3760/cma.j.issn.1008-1275.2014.03.005
- Estatuto do Medicamento. Decreto-lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto (2006).
- European Medicines Agency. (2004a). Helixate NexGen.
- European Medicines Agency. (2004b). Kogenate.
- European Medicines Agency. (2004c). ReFacto.
- European Medicines Agency. (2005a). ADVATE.
- European Medicines Agency. (2005b). BeneFIX.
- European Medicines Agency. (2007). Ceprotin.
- European Medicines Agency. (2009). NovoSeven: eptacog alfa.
- European Medicines Agency. (2011). Guideline on plasma-derived medicinal products.
- European Medicines Agency. (2013). NovoEight.
- European Medicines Agency. (2014). Nuwiq simoctocog alfa.
- Fadeyi, M., & Tran, T. (2013). Calculating the dose of subcutaneous immunoglobulin for primary immunodeficiency disease in patients switched from intravenous to subcutaneous immunoglobulin without the use of a dose-adjustment coefficient. *P&T Journal*, 38(12), 768–770.
- Fadoo, Z., Merchant, Q., & Rehman, K. A. (2013). New developments in the management of congenital factor XIII deficiency. *Journal of Blood Medicine*, 4(1), 65–73. doi:10.2147/JBM.S32693
- Filippelli, M., Lionetti, E., Gennaro, A., Lanzafame, A., Arrigo, T., Salpietro, C., ... Rosa, M. La. (2014). Hepatitis B vaccine by intradermal route in non responder patients: an update. *World Journal of Gastroenterology*, 20(30), 10383–10394. doi:10.3748/wjg.v20.i30.10383
- Franchini, M. (2010). Plasma-derived versus recombinant Factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: recombinant is better. *Blood Transfusion*, 8(4), 292–296. doi:10.2450/2010.0067-10
- Freitas, M. C. C. de, Fontes, A. M., Fernandes, A. de C., Castro, V. P., Russo, E. M. de S., & Covas, D. T. (2014). Murine leukemia virus-derived retroviral vector has

- differential integration patterns in human cell lines used to produce recombinant factor VIII. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 36(3), 213–218.
- Fu, K., Cheng, Q., Liu, Z., Chen, Z., Wang, Y., Ruan, H., ... Yang, D. (2014). Immunotoxicity assessment of rice-derived recombinant human serum albumin using human peripheral blood mononuclear cells. *PloS One*, 9(8), 1–8. doi:10.1371/journal.pone.0104426
- Gailani, D., & Renné, T. (2007). Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. *Journal of American Heart Association*, 27(12), 2507–2513. doi:10.1161/ATVBAHA.107.155952
- Garrido, A., & Ferreira, C. P. (2012). Vacina da varicela na infância. *Revista Portuguesa de Medicina Geral E Familiar*, 28(1), 116–124.
- Geddings, J. E., & Mackman, N. (2014). Recently identified factors that regulate hemostasis and thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11(4), 570–574. doi:10.1160/TH13-10-0812.Recently
- Geramizadeh, B., Jowkar, Z., Karami, L., Masoumpour, M., Mehrabi, S., & Ghayoumi, M.-A. (2013). Alpha-1-antitrypsin deficiency in iranian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 15(11), e7508–e7511. doi:10.5812/ircmj.7508
- Ghio, A. J., Soukup, J. M., Richards, J. H., Fischer, B. M., Voynow, J. A., & Schmechel, D. E. (2013). Deficiency of α -1-antitrypsin influences systemic iron homeostasis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 8(1), 45–51. doi:10.2147/COPD.S37897
- Grumach, A. S., Leitão, M. F., Arruk, V. G., Kirschfink, M., & Condino-Neto, A. (2006). Recurrent infections in partial complement factor I deficiency: evaluation of three generations of a Brazilian family. *Clinical and Experimental Immunology*, 143(2), 297–304. doi:10.1111/j.1365-2249.2005.02988.x
- Guirguis, A., & Wood, E. (2010). The safety of plasma-derived products in Australia. *Australian Prescriber*, 33(3), 76–79.
- Holtan, A., Kongsgaard, E., & Brosstad, F. (2008). Pelvic surgery in a child with hemophilia C: a rare disease, a real challenge, a simple solution. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*, 10(1), 26–29. doi:10.1111/j.1778-428X.2007.00079.x
- Hospital Beatriz Ângelo. (2013). Distribuição de medicamentos hemoderivados: serviços farmacêuticos.
- Huth-Kühne, A., Baudo, F., Collins, P., Ingerslev, J., Kessler, C. M., Lévesque, H., ... St-Louis, J. (2009). International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica*, 94(4), 566–575. doi:10.3324/haematol.2008.001743
- Inbal, A., Oldenburg, J., Carcao, M., Rosholm, A., Tehranchi, R., & Nugent, D. (2012). Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency. *Blood Journal*, 119(22), 5111–5117. doi:10.1182/blood-2011-10-386045.
- INFARMED. (2006). *Formulário hospitalar nacional de medicamentos* (9ª ed.). Lisboa, Portugal: Ministério da Saúde.
- INFARMED. (2014a). Certificado Oficial Europeu de Libertação de Lote de Medicamentos derivados do sangue ou plasma humano. *Governo de Portugal*. Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/COMPROVACAO_DA_QUALIDADE/COELL
- INFARMED. (2014b). Infomed. *Governo de Portugal*. Disponível em <https://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>

- INFARMED. (2014c). *Pools de plasma. Governo de Portugal*. Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/COMPROVACAO_DA_QUALIDADE/COELL/POOLS_PLASMA
- Jahangard-Rafsanjani, Z., Javadi, M. R., Torkamandi, H., Alahyari, S., Talasaz, A. H., & Gholami, K. (2011). The evaluation of albumin utilization in a teaching university hospital in iran. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 10(2), 385–390.
- James, A. H., Konkle, B. A., & Bauer, K. A. (2013). Prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy in patients with hereditary antithrombin deficiency. *International Journal of Women's Health*, 5(1), 233–241. doi:10.2147/IJWH.S43190
- Jonigk, D., Al-Omari, M., Maegel, L., Müller, M., Izykowski, N., Hong, J., ... Janciauskiene, S. (2013). Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of alpha-1-antitrypsin without inhibition of elastase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(37), 15007–15012. doi:10.1073/pnas.1309648110
- Jornal Oficial das Comunidades Europeias. Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro (2001).
- Journal Oficial da União Europeia. Directiva 2003/63/CE da comissão de 25 de Junho (2003).
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2008). *Histologia básica* (11^a ed.). Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan, SA.
- Kiliç, S. C., İçgasioglu, F. D., Güven, A. S., & Berber, E. (2014). Spontaneous thrombosis in a patient with factor XI deficiency homozygous for the p.Cys398Tyr mutation. *Blood Transfusion*, 12(3), 446–448. doi:10.2450/2014.0022-14
- Kreuziger, L. M. B., Keenan, J. C., Morton, C. T., & Dries, D. J. (2014). Management of the bleeding patient receiving new oral anticoagulants: a role for prothrombin complex concentrates. *BioMed Research International*, 2014(1), 1–7. doi:10.1155/2014/583794
- Lane, D. A., Olds, R. J., & Thein, S. L. (1994). Antithrombin III: summary of first database update. *Nucleic Acids Research*, 22(17), 3556–3559.
- Laurie, A. D., Hill, A. M., Harraway, J. R., Fellowes, A. P., Phillipson, G. T., Benny, P. S., ... George, P. M. (2010). Preimplantation genetic diagnosis for hemophilia A using indirect linkage analysis and direct genotyping approaches. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(4), 783–789. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03768.x
- Laursen, I. a, Blou, L., Sullivan, J. S., Bang, P., Balstrup, F., & Houen, G. (2014). Development, manufacturing and characterization of a highly purified, liquid immunoglobulin G preparation from human plasma. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 41(3), 205–212. doi:10.1159/000357982
- Lazzarotto, T., Spezzacatena, P., Varani, S., Gabrielli, L., Pradelli, P., Guerra, B., & Landini, M. P. (1999). Anticytomegalovirus (anti-CMV) immunoglobulin G avidity in identification of pregnant women at risk of transmitting congenital CMV infection. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 6(1), 127–129.
- Lee, M.-H., Lin, Y.-S., Tu, C.-F., & Yen, C.-H. (2014). Recombinant human factor IX produced from transgenic porcine milk. *BioMed Research International*, 2014(1), 315375–315383. doi:10.1155/2014/315375
- Lee, Y.-J., Ju, D.-H., Yi, S.-W., Lee, S.-S., & Sohn, W.-S. (2014). Successful management of maternal factor VII deficiency in a cesarean section. *Obstetrics & Gynecology Science*, 57(4), 314–317.
- Lomas, D. A., & Parfrey, H. (2004). α -1-antitrypsin deficiency - 4: molecular pathophysiology. *Thorax*, 59(6), 529–535. doi:10.1136/thx.2003.006528
- Long, M., Kalish, L. A., Neufeld, E. J., & Grace, R. F. (2012). Trends in anti-D immune globulin for childhood immune thrombocytopenia: usage, response rates, and adverse effects. *American Journal of Hematology*, 87(3), 315–317. doi:10.1002/ajh.22261.Trends

- Lucena, A. E. de S., Sampaio, D. D. A., Silva, E. R. da, Paiva, V. F. De, Santiago, A. C., & Leite, A. C. L. (2010). A new methodology for polyvalent intravenous immunoglobulin solution production with a two-stage process of viral inactivation. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46(4), 777–783.
- Mannucci, P. M., Franchini, M., Castaman, G., & Federici, A. B. (2009). Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfusion*, 7(2), 117–126. doi:10.2450/2008.0052-08
- Maqbool, S., Rastogi, V., Seth, A., Singh, S., Kumar, V., & Mustaqueem, A. (2013). Protein-C deficiency presenting as pulmonary embolism and myocardial infarction in the same patient. *Thrombosis Journal*, 11(19), 1–4. doi:10.1186/1477-9560-11-19
- Maranich, A. M., & Rajnik, M. (2009). Varicella-specific immunoglobulin G titers in commercial intravenous immunoglobulin preparations. *Pediatrics*, 124(3), e484–e488. doi:10.1542/peds.2009-0047
- Matsui, H., Fujimoto, N., Sasakawa, N., Ohinata, Y., Shima, M., Yamanaka, S., ... Hotta, A. (2014). Delivery of full-length factor VIII using a piggyBac transposon vector to correct a mouse model of hemophilia A. *PloS One*, 9(8), 1–10. doi:10.1371/journal.pone.0104957
- Minasyan, H. (2014). Erythrocyte and blood antibacterial defense. *European Journal of Microbiology Immunology*, 4(2), 138–143. doi:10.1556/EuJMI.4.2014.2.7
- Ministério da Defesa Nacional e da Saúde. Despacho n.º 1051/2000 de 30 de Outubro. Diário da República. II Série. N.º251 (2000).
- Ministério da Saúde. Portaria n.º 348/98 de 15 de Junho. Diário da República. I Série-B. N.º135 (1998).
- Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 267/2007 de 24 de Julho. Diário da República. I Série. N.º141 (2007).
- Ministério da Saúde. Despacho n.º 28356/2008 de 13 de Outubro. Diário da República. II Série. N.º69 (2008).
- Mirici-Cappa, F., Caraceni, P., Domenicali, M., Gelonesi, E., Benazzi, B., Zaccherini, G., ... Bernardi, M. (2011). How albumin administration for cirrhosis impacts on hospital albumin consumption and expenditure. *World Journal of Gastroenterology*, 17(30), 3479–3486. doi:10.3748/wjg.v17.i30.3479
- Mussi-Pinhata, M. M., Yamamoto, A. Y., Britto, R. M. M., De Lima Isaac, M., de Carvalho e Oliveira, P. F., Boppana, S., & Britt, W. J. (2009). Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus (CMV) infection in a highly seroimmune population. *Clinical Infectious Diseases*, 49(4), 522–528. doi:10.1086/600882.Birth
- Naderi, M., Dorgalaleh, A., Tabibian, S., Alizadeh, S., Eshghi, P., & Solaimani, G. (2013). Current understanding in diagnosis and management of factor XIII deficiency. *Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology*, 3(4), 164–172.
- Nakamura, T., Sata, M., Hiroishi, K., Masaki, N., Moriwaki, H., Murawaki, Y., ... Imawari, M. (2014). Contribution of diuretic therapy with human serum albumin to the management of ascites in patients with advanced liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Molecular and Clinical Oncology*, 2(3), 349–355. doi:10.3892/mco.2014.245
- Nobre, F. A., Gonzalez, I. G., Simão, R. M., De Moraes Pinto, M. I., & Costa-Carvalho, B. T. (2014). Antibody levels to tetanus, diphtheria, measles and varicella in patients with primary immunodeficiency undergoing intravenous immunoglobulin therapy: a prospective study. *BMC Immunology*, 15(26), 1–7. doi:10.1186/1471-2172-15-26
- Organização Mundial de Saúde. (n.d.). O uso clínico do sangue.
- Organização Mundial de Saúde. (2003). Safe blood and blood products: guidelines and principles for safe blood transfusion practice.
- Organização Mundial de Saúde. (2009). Developing a national policy and guidelines on the clinical use of blood: recommendations.
- Organização Mundial de Saúde. (2014). Rabies: guide for post-exposure prophylaxis.

- Orimadegun, A. E., Orimadegun, B. E., & Adepoju, A. A. (2013). Immunity against tetanus infection, risk factors for non-protection, and validation of a rapid immunotest kit among hospitalized children in Nigeria. *Frontiers in Neurology*, 4(142), 1–7. doi:10.3389/fneur.2013.00142
- Otto, C., Hofmann, J., Finke, C., Zimmermann, M., & Ruprecht, K. (2014). The fraction of varicella zoster virus-specific antibodies among all intrathecally-produced antibodies discriminates between patients with varicella zoster virus reactivation and multiple sclerosis. *Fluids and Barriers of the CNS*, 11(1), 1–4. doi:10.1186/2045-8118-11-3
- Papaloukas, O., Giannouli, G., & Papaevangelou, V. (2014). Successes and challenges in varicella vaccine. *Therapeutic Advances in Vaccines*, 2(2), 39–55. doi:10.1177/2051013613515621
- Poniachik, J., Pizarro, C., Contreras, J., Silva, J., Hurtado, C., Venegas, M., ... Díaz, J. C. (2012). Trasplante hepático en cirrosis por virus B: profilaxis con gammaglobulina antiHBs en dosis a “demanda.” *Revista Médica de Chile*, 140(1), 78–83. doi:/S0034-98872012000100011
- Quinti, I., Coluzzi, S., Pulvirenti, F., Prezzo, A., & Girelli, G. (2013). Polyvalent immunoglobulins: challenges and perspectives. *Blood Transfusion*, 11(4), s40–s44. doi:10.2450/2013.008s
- Resumo das Características do Medicamento. (2004). Imunoglobulina humana anticitomegalovirus.
- Resumo das Características do Medicamento. (2007a). Immunine.
- Resumo das Características do Medicamento. (2007b). Tetagam P.
- Resumo das Características do Medicamento. (2009). Gammaglobulina antihepatitis B.
- Resumo das Características do Medicamento. (2010a). Albumina humana.
- Resumo das Características do Medicamento. (2010b). Haemocomplettan.
- Resumo das Características do Medicamento. (2011a). Aimafix.
- Resumo das Características do Medicamento. (2011b). Haemoctin.
- Resumo das Características do Medicamento. (2011c). Novoplas.
- Resumo das Características do Medicamento. (2011d). Prolastin.
- Resumo das Características do Medicamento. (2013a). Antitrombina III.
- Resumo das Características do Medicamento. (2013b). Artiss.
- Resumo das Características do Medicamento. (2013c). Feiba NF.
- Resumo das Características do Medicamento. (2013d). Immunate.
- Resumo das Características do Medicamento. (2013e). Tisseellyo.
- Resumo das Características do Medicamento. (2014a). Octaplex.
- Resumo das Características do Medicamento. (2014b). Rhophylac.
- Resumo das Características do Medicamento. (2014c). Subcuvia.
- Resumo das Características do Medicamento. (2014d). Varivax.
- Resumo das Características do Medicamento. (2014e). Willfact.
- Roberts, H. R., Monroe, D. M., & White, G. C. (2004). The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood Journal*, 104(13), 3858–3864. doi:10.1182/blood-2004-06-2223.Reprints
- Rodgers, G. M. (2009). Role of antithrombin concentrate in treatment of hereditary antithrombin deficiency. An update. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 101(5), 806–812. doi:10.1160/TH08-10-0672
- Sabatini, L., Trecci, A., Imarisio, D., Uslenghi, M. D., Bianco, G., & Scagnelli, R. (2012). Fibrin tissue adhesive reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty.

- Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 13(3), 145–151. doi:10.1007/s10195-012-0198-7
- Saha, N., Aston, C. E., Low, P. S., & Kamboh, M. I. (2000). Racial and genetic determinants of plasma factor XIII activity. *Genetic Epidemiology*, 19(4), 440–455.
- Sakurai, Y., & Takeda, T. (2014). Acquired hemophilia A: a frequently overlooked autoimmune hemorrhagic disorder. *Journal of Immunology Research*, 2014(1), 1–10. doi:10.1155/2014/320674
- Salas, C. M., & Miyares, M. A. (2013). Antithrombin III utilization in a large teaching hospital. *P&T Journal*, 38(12), 764–779.
- Santagostino, E., Lentz, S. R., Busk, A. K., Regnault, A., & Iorio, A. (2014). Assessment of the impact of treatment on quality of life of patients with haemophilia A at different ages: insights from two clinical trials on turoctocog alfa. *Haemophilia*, 20(4), 527–534. doi:10.1111/hae.12371
- Schulman, S. (1999). Haemostatic and replacement therapy in von Willebrand disease. *Haemophilia*, 5(2), 57–59.
- Scott, D. W., & Lozier, J. N. (2012). Gene therapy for haemophilia: Prospects and challenges to prevent or reverse inhibitor formation. *British Journal of Haematology*, 156(3), 295–302. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08925.x.Gene
- Shapiro, A. D. (2007). Anti-hemophilic factor (recombinant), plasma-free method (octocog-alpha; ADVATE) in the management of hemophilia A. *Journal of Vascular Health and Risk Management*, 3(5), 555–565.
- Shiltagh, N., Kirkpatrick, J., Cabrita, L. D., Mckinnon, T. A. J., Thalassinou, K., Tuddenham, E. G. D., & Hansen, D. F. (2014). Solution structure of the major factor VIII binding region on von Willebrand factor. *Blood Journal*, 123(26), 4143–4151. doi:10.1182/blood-2013-07-517086.Presented
- Skerritt, C., & Mannion, S. (2014). Prothrombin complex concentrate for rapid reversal of warfarin anticoagulation to allow neuraxial blockade. *Case Reports in Anesthesiology*, 2014(1), 1–3. doi:10.1155/2014/126864
- Spicer, P. P., & Mikos, A. G. (2010). Fibrin glue as a drug delivery system. *Journal Control Release*, 148(1), 49–55. doi:10.1016/j.jconrel.2010.06.025.Fibrin
- Srivastava, A., Brewer, A. K., Mauser-Bunschoten, E. P., Key, N. S., Kitchen, S., Llinas, A., ... Street, A. (2012). *Guidelines for the management of hemophilia* (2^a ed.). Québec, Canadá: Blackwell Publishing, Ltd. doi:10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.
- Tazarourte, K., Riou, B., Tremey, B., Samama, C.-M., Vicaut, É., & Vigué, B. (2014). Guideline-concordant administration of prothrombin complex concentrate and vitamin K is associated with decreased mortality in patients with severe bleeding under vitamin K antagonist treatment (EPAHK study). *Critical Care*, 18(2), 1–9. doi:10.1186/cc13843
- Tovey, L. A. D. (1990). ABC of transfusion. Haemolytic disease of the newborn and its prevention. *British Medical Journal*, 300(6720), 313–316.
- Windyga, J., Rusen, L., Gruppo, R., O'Brien, A. C., Kelly, P., Roth, D. A., & Arkin, S. (2010). BDDrFVIII (moroctocog alfa [AF-CC]) for surgical haemostasis in patients with haemophilia A: results of a pivotal study. *Haemophilia*, 16(5), 731–739. doi:10.1111/j.1365-2516.2010.02239.x
- Wu, Z., Xu, Z., Kim, O., & Alber, M. (2014). Three-dimensional multi-scale model of deformable platelets adhesion to vessel wall in blood flow. *Philosophical Transactions. Series A, Mathematical, Physical, and Engineering Sciences*, 372(2021), 1–23. doi:10.1098/rsta.2013.0380
- Ziegler, J. B., Alper, C. A., Rosen, F. S., Lachmann, P. J., & Sherington, L. (1975). Restoration by purified C3b inactivator of complement-mediated function in vivo in a patient with C3b inactivator deficiency. *The Journal of Clinical Investigation*, 55(4), 668–672.

Anexos

ANEXOS

Anexo 1 - “Via Farmácia” da ficha modelo 1804 para registo da requisição, distribuição e administração.

Número de série _____

VIAFARMÁCIA

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos ^(*))

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____

Médico (Nome legível)	Identificação do doente (nome, B.I, n.º do processo, n.º de utente do SNS)	Quadro A
N.º Mec. _____ ou Vinheta _____		
Assinatura _____		
Data ____/____/____		
<i>Apor etiqueta autocolante cisógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas</i>		
REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (A preencher pelo médico)		
Hemoderivado (Nome, forma farmacêutica, via de administração)		Quadro B
Dose/Frequência _____	Duração do tratamento _____	
Diagnóstico/Justificação Clínica _____		

REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º ____/____/____ (*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____				N.º Mec. _____

(*) Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante _____ N.º Mec. _____
(Assinatura)

I. Instruções relativas à documentação:

A requisição, constituída por 2 vias (VIAFARMÁCIA E VIASERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIASERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIAFARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.

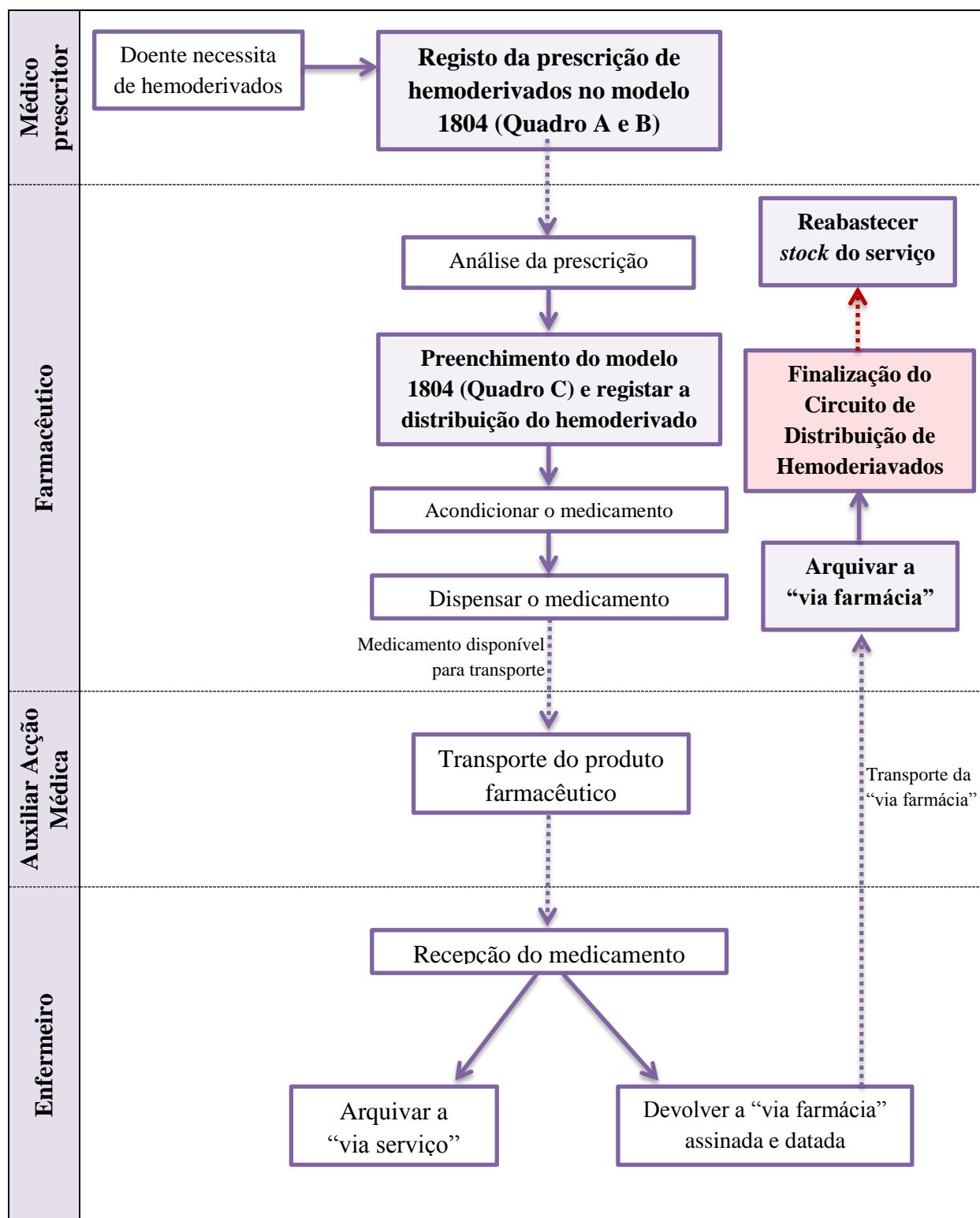
II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.

b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico)

Anexo 3 - O papel do Farmacêutico Hospitalar em todo no processo de requisição, distribuição e administração dos hemoderivados.



Anexo 4 - Orientações necessárias relativamente à dose a administrar de FVII

Grau da hemorragia / Tipo de procedimento cirúrgico	Nível de factor VIII necessário (% de normal ou em UI/dl)	Frequência das doses (horas)/ Duração da terapêutica (dias)
Hemorragia		
Hemartrose na fase inicial, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20 – 40	Repetir cada 12 a 24 horas, pelo menos 1 dia, até resolução do episódio hemorrágico indicada pelo desaparecimento da dor, ou até à cicatrização;
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30 – 60	Repetir a perfusão cada 12 a 24 horas durante 3-4 dias ou mais, até resolução da dor e incapacidade aguda;
Hemorragias com risco de vida	60 – 100	Repetir a perfusão cada 8 a 24 horas até resolução da ameaça;
Cirurgia		
Pequena cirurgia incluindo extracção dentária	30 – 60	Cada 24 horas, durante pelo menos 1 dia até à cicatrização;
Grande cirurgia	80 – 100 (pré e pós operatório)	Repetir a perfusão cada 8 a 24 horas, até cicatrização adequada da ferida, seguida de terapêutica durante pelo menos mais 7 dias de modo a manter a actividade do factor VIII em 30-60%.

Anexo 5 - Orientações necessárias relativamente à dose a administrar de FIX.

Grau da hemorragia / Tipo de procedimento cirúrgico	Nível de factor IX necessário (% de normal ou em UI/dl)	Frequência das doses (horas)/ Duração da terapêutica (dias)
Hemorragia		
Hemartrose na fase inicial, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20 – 40	Repetir cada 24 horas, pelo menos 1 dia, até resolução do episódio hemorrágico avaliado pela dor ou cicatrização;
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30 – 60	Repetir a perfusão cada 24 horas, durante 3-4 dias ou mais, até resolução da dor e da incapacidade aguda;
Hemorragias com risco de vida	60 – 100	Repetir a perfusão cada 8 a 24 horas, até resolução da situação de risco;
Cirurgia		
Pequena cirurgia incluindo extracção dentária	30 – 60	Cada 24 horas, pelo menos 1 dia, até cicatrização.
Grande cirurgia	80 – 100 (pré e pós operatório)	Repetir a perfusão cada 8-24 horas, até adequada cicatrização da ferida seguindo-se, pelo menos, 7 dias de terapêutica para manter uma actividade de factor IX entre 30% a 60%.

Anexo 6 – Métodos cromatográficos utilizados para o fraccionamento do plasma.

Cromatografia de Troca Iónica	<p>Na cromatografia de troca iónica ocorre separação, pelo facto de haver diferentes componentes iónicos que vão permutar com os iões da fase estacionária e, por sua vez, são deslocados para a fase móvel. Assim, a fase estacionária encontra-se com uma determinada carga iónica e os solutos com carga oposta, os quais são adsorvidos da fase móvel (Collins, Braga, & Bonato, 2006). A maioria das proteínas do plasma têm carga negativa e, como tal, é comum o uso de resinas aniónicas conjuntamente com um pH do meio neutro, para proteger a actividade biológica.</p> <p>As técnicas cromatográficas, nomeadamente a cromatografia de troca iónica, é utilizada na extracção da IgG, após a precipitação com etanol (Burnouf, 1995; Laursen et al., 2014).</p>
Cromatografia de Afinidade	<p>A cromatografia de afinidade é utilizada no fraccionamento do plasma, para capturar uma proteína a partir de uma fracção de plasma complexo, como tal, é considerada um passo de polimento (Burnouf, 1995).</p> <p>Na cromatografia de afinidade, ocorre uma ligação molecular específica e reversível entre o soluto e um ligando imobilizado na fase estacionária. Esta técnica utiliza-se especificamente para separar produtos biológicos, como exemplos podemos citar: ligações enzimas-substratos, anticorpos-substratos e receptores de hormonas. É um dos métodos mais eficientes para a purificação de proteínas, possibilitando um alto rendimento com número reduzido de etapas (Bernal et al., 2002).</p>
Cromatografia por exclusão	<p>A cromatografia de exclusão pode ser útil no fraccionamento de plasma. Contudo, não é aplicada quando são utilizadas misturas proteicas complexas e quando se utilizam grandes volumes. Assim, o uso desta técnica é empregada como um método final para eliminar os contaminantes (passo de polimento/purificação) (Burnouf, 1995).</p>
Cromatografia de interação hidrofóbica	<p>A cromatografia de interacção hidrofóbica raramente é utilizada na produção de concentrados de proteínas do plasma.</p>

Anexo 7 – Métodos para inactivação viral.

Precipitação com etanol	<p>O fraccionamento com etanol permite obter proteínas purificadas, mas também consegue remover os vírus, permitindo obter albumina e imunoglobulinas de forma segura. O etanol é um álcool com capacidade desinfectante, que exerce a sua acção à temperatura ambiente. Contudo o fraccionamento é feito a temperaturas baixas, para as proteínas não desnaturarem (EMA, 2011).</p> <p>Normalmente, a precipitação das proteínas é realizada através da centrifugação, mas pode-se usar a filtração. A filtração precisa de adjuvantes de filtração para que o filtro não fique obstruído (EMA, 2011).</p> <p>É na etapa da precipitação que os componentes do plasma e os vírus são separados, sendo a fracção que contém os vírus rejeitada (EMA, 2011).</p>
Aquecimento em solução aquosa	<p>Segundo a <i>Farmacopeia Europeia</i>, a inactivação viral deve ser feita através do aquecimento de uma solução aquosa, a 60 ° C, durante 10 horas, no recipiente final. Este método é frequentemente utilizado na obtenção de albumina e outros medicamentos derivados do plasma. Também, a pasteurização tem mostrado bastante eficiência na inactivação de vírus com e sem invólucro, contudo esta técnica depende da composição da solução, da temperatura e do tempo de incubação (EMA, 2011). A pasteurização é um dos métodos mais antigos e bem documentados que existe para a inactivação viral, contudo tem a desvantagem de desnaturar as proteínas que se pretende obter e, como tal, é actualmente o método menos utilizado (Bernal et al., 2002).</p>
Aquecimento de produtos liofilizados	<p>Durante o processo de liofilização é importante controlar a temperatura e a duração do aquecimento, para manter a integridade proteica durante todo o processo. Além disso, deve ser considerado um limite máximo e um limite mínimo de humidade residual, de acordo com a estabilidade viral. A humidade residual deve ser medida com métodos não destrutivos (por exemplo, espectroscopia de infravermelho) (EMA, 2011)</p>

Tratamento solvente/detergente	<p>O solvente orgânico mais utilizado na inactivação viral é o <i>tri(n-butil)fosfato</i>, juntamente com um detergente não iónico (por exemplo, o Triton X-100 ou o Tween 80). Este processo permite inactivar vírus encapsulados, contudo para iniciar este processo deve ter-se em atenção se não há a formação de agregados, pois podem proteger o vírus do tratamento com o solvente/detergente. Sendo assim, é importante recorrer à filtração para eliminar todos os agregados e, posteriormente, adicionar o solvente/detergente para a remoção viral. A remoção de vírus sem invólucro não é viável com este tratamento.</p> <p>Durante todo o processo, a temperatura deve ser controlada e a mistura deve manter-se homogénea. No final, os resíduos de solvente/detergente devem ser eliminados de modo a garantir a estabilidade e a segurança do produto final (EMA, 2011).</p>
Filtração viral (nanofiltração)	<p>A filtração viral é um método fácil, mas pouco eficaz na remoção de vírus. Os vírus de pequenas dimensões podem não ser removidos, apesar do rendimento do processo para moléculas com peso molecular elevado, ser razoável (por exemplo, FVIII) (EMA, 2011).</p> <p>Durante o processo de filtração viral deve ter-se em conta o volume de filtro por unidade de área, a força iónica, o pH, a taxa de fluxo, a pressão e a carga da proteína. A integridade do filtro deve ser verificada durante o processo, pois podem formar-se agregados de vírus no próprio filtro, o que complica o processo de remoção. Também os constituintes do filtro, podem promover a activação dos factores de coagulação (EMA, 2011).</p>
pH baixo	<p>O pH baixo, aproximadamente 4, é eficaz na inactivação viral, na produção de imunoglobulinas. Este método pode ser utilizado para vírus com e sem invólucro. Para ambos, a inactivação viral tem sido eficaz quando se seguem determinadas regras de pH, temperatura, tempo de tratamento e composição da solução (EMA, 2011).</p>